

ВАРИАТИВНОСТЬ СИМПТОМОКОМПЛЕКСА CATCH-22 В РАМКАХ СИНДРОМА ДЕЛЕЦИИ 22q11.2

Черемохин Д.А.^{1,2}, Дерябина С.С.^{1,2}, Тузанкина И.А.^{1,3}, Власова Е.В.³,
Никитина Н.В.², Болков М.А.¹

¹ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук,
г. Екатеринбург, Россия

² ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка», г. Екатеринбург, Россия

³ ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1», г. Екатеринбург, Россия

Резюме. Хромосомная патология — одна из самых частых причин возникновения врожденных пороков развития. Симптомокомплекс CATCH-22 чаще всего ассоциируется с микроделецией 22 хромосомы, при выявлении которой принято устанавливать диагноз синдром Ди Джорджи — известный первичный иммунодефицит или синдром врожденных ошибок иммунитета. По нашим данным по частоте встречаемости среди всех хромосомных аномалий синдром Ди Джорджи в Свердловской области на втором месте после синдрома Дауна, однако его диагностика не настолько проста в силу различной выраженности клинических проявлений, а также разнообразных форм дефектов 22 хромосомы. Кроме того, что существует несколько типичных вариантов микроделений 22q11, также встречаются и дубликации критически важных регионов, сопровождающиеся иммунодефицитом и другими симптомами CATCH-22. Эффективность диагностики хромосомных аномалий как в пре-, так и в постнатальном периоде во многом зависит от критериев формирования группы пациентов с подозрением на хромосомные аномалии и от примененных методов выявления наследственной патологии. В нашем исследовании мы провели анализ и сравнение результатов исследований 23 пациентов с различными перестройками региона 22q11.2, которые наблюдались у генетика и клинического иммунолога. В работе приведены данные о полиморфизме фенотипов при перестройках региона 22q11.2 с анализом патоморфологических проявлений в зависимости от типа структурной аномалии — del22q11.2 и dup22q11.2. Результаты анализа демонстрируют важность обладания спектром диагностических возможностей для лабораторного исследования микроделеционных и микродупликационных синдромов, ассоциированных с иммунозависимой патологией. Также было проведено сопоставление результатов молекулярно-генетической диагностики и фенотипических проявлений при делециях и дубликациях региона q11.2 хромосомы 22. Для выявления перестроек региона 22q11.2 были использованы два различных метода — Prenatal BoBs и мультиплексная лигазозависимая амплификация проб (MLPA). В частности, оба этих метода были использованы у одного и того же пациента для верификации диагноза, что позволило выявить отличия в их эффективности. Сделано заключение, что синдром делеции 22q11.2 обладает широкой гетерогенностью в фенотипических проявлениях: неврологические и иммунологические проявления, аномалии развития опорно-двигательного аппарата и внутренних органов, деформации черепа и лицевой дисморфизм. Каждый клинический

Адрес для переписки:

Черемохин Дмитрий Андреевич
ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии»
Уральского отделения Российской академии наук
620041, Россия, г. Екатеринбург, ул. Флотская, 52.
Тел.: 8 (923) 417-04-68.
E-mail: dimacheremokhin@gmail.com

Address for correspondence:

Cheremokhin Dmitry A.
Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian
Academy of Sciences
620041, Russian Federation, Ekaterinburg, Flotskaya str., 52.
Phone: 7 (923) 417-04-68.
E-mail: dimacheremokhin@gmail.com

Образец цитирования:

Д.А. Черемохин, С.С. Дерябина, И.А. Тузанкина,
Е.В. Власова, Н.В. Никитина, М.А. Болков
«Вариативность симптомокомплекса CATCH-22
в рамках синдрома делеции 22q11.2» // Медицинская
иммунология, 2021. Т. 23, № 6. С. 1357-1366.
doi: 10.15789/1563-0625-VOC-2363

© Черемохин Д.А. и соавт., 2021

For citation:

D.A. Cheremokhin, S.S. Deryabina, I.A. Tuzankina,
E.V. Vlasova, N.V. Nikitina, M.A. Bolkov
“Variability of CATCH-22 symptom complex within the framework
of 22q11.2 deletion syndrome”, Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2021, Vol. 23, no. 6,
pp. 1357-1366. doi: 10.15789/1563-0625-VOC-2363

DOI: 10.15789/1563-0625-VOC-2363

случай является уникальным, требующим тщательного разбора клинических проявлений. Необходимо иметь широкий спектр диагностических возможностей для молекулярно-генетической верификации диагноза.

Ключевые слова: синдром делеции 22q11.2, синдром Ди Джорджи, MLPA, DGS, врожденные ошибки иммунитета, ВОИ, CATCH-22

VARIABILITY OF CATCH-22 SYMPTOME COMPLEX WITHIN THE FRAMEWORK OF 22q11.2 DELETION SYNDROME

Cheremokhin D.A.^{a,b}, Deryabina S.S.^{a,b}, Tuzankina I.A.^{a,c}, Vlasova E.V.^c, Nikitina N.V.^b, Bolkov M.A.^a

^a Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

^b Medical Center "Healthcare of Mother and Child", Ekaterinburg, Russian Federation

^c Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russian Federation

Abstract. Chromosomal pathology is one of the most common causes of congenital malformations. The CATCH-22 symptom complex is most often associated with a microdeletion of chromosome 22, upon detection of which it is customary to diagnose DiGeorge syndrome, a known primary immunodeficiency or syndrome of innate errors of immunity. According to our data on the frequency of occurrence among all chromosomal abnormalities, DiGeorge's syndrome takes second place in the Sverdlovsk region after Down's syndrome, but its diagnosis is not simple due to varying severity of clinical manifestations, as well as different forms of the chromosome 22 defects. Along with several typical variants of 22q11 microdeletions, there duplications of critical regions are also reported, accompanied by immunodeficiency and other symptoms of CATCH-22. The effectiveness of diagnosing chromosomal abnormalities both in pre- and postnatal period largely depends on the grouping criteria of the patients with suspected chromosomal abnormalities, and on the methods used to identify hereditary pathology. In our study, we analyzed and compared the results of studies of 23 patients with various rearrangements of the 22q11.2 region, which were observed by a geneticist and clinical immunologist. The paper presents data on the polymorphism of phenotypes associated with rearrangements of the 22q11.2 region with an analysis of pathomorphological manifestations depending on the type of structural anomaly, i.e. del22q11.2, or dup22q11.2. The results of analysis demonstrate importance of different diagnostic options for laboratory studies of microdeletion and microduplication syndromes associated with immune-dependent pathology. We also compared the results of molecular genetic diagnostics and phenotypic manifestations in deletions and duplications of the 22q11.2 region. To identify the rearrangements of 22q11.2 region, two different methods were used – Prenatal BoBs and multiplex ligase-dependent probes' amplification (MLPA). In particular, the both methods were used in the same patient to verify diagnosis, thus enabling to show differences in their efficiency. It was concluded that 22q11.2 deletion syndrome exhibits wide heterogeneity in phenotypic traits: neurological and immunological manifestations, anomalies in musculoskeletal development and internal organs, skull deformities and facial dysmorphism. Each clinical case was unique, requiring careful analysis of clinical manifestations. It is necessary to have a wide range of laboratory options for molecular genetic verification of the diagnosis.

Keywords: 22q11.2 deletion syndrome, DiGeorge syndrome, MLPA, DGS, innate error of immunity, IEI, CATCH-22

Введение

Микроделеции – это нуклеотидные «потери», размеры которых составляют, как правило, менее 2 млн пар оснований и находятся за гранью разрешающей возможности световой микроскопии [4]. Утрата строго определенных локусов

хромосом, содержащих до нескольких десятков функционально не связанных генов, приводит к формированию характерных симптомокомплексов, обозначаемых микроделеционными синдромами [7, 11]. Наиболее известными из этих генетических заболеваний являются синдромы Вильямса, Прадера–Вилли, Ангельмана, ми-

кроделеции 22q11.2 (фенотипы синдромов Ди Джорджи и вело-кардио-фациального, синдрома конотрункальных и лицевых аномалий), Вольфа–Хиршхорна, Смита–Магенис, Миллера–Дикера. Фенотипическая картина данных заболеваний детально описана и характеризуется широкой вариабельностью.

Синдром делеции 22q11.2 – нозологическая форма, характеризующаяся, хромосомной аномалией, возникающей в результате неаллельной рекомбинации в процессе мейоза во время сперматогенеза и/или овогенеза, при которой на длинном плече хромосомы 22 происходит делеция размером от 1,5 до 3 мегабаз. На рисунке 1, опубликованном в статье Nogueira S.I. (2007), схематично изображен механизм формирования делеции – внутривитрихроматидное смещение направленных повторов (внутривитрихроматидная петля) с вырезанием, приводящим к делеции. Между гомологичными хромосомами происходит два межхромосомных обмена: одной проксимальной и одной дистальной области. Это приводит к делеции, включающей 4 критических региона А, В, С и D – блоков низкокопийных повторов. Результатом выпадения описываемых областей является нарушение эмбрионального развития третьей и четвертой жаберных дуг и, как следствие, нарушение развития их производных в эмбриональном периоде – тимуса и паращитовидных желез. В 85% случаев делеция возникает *de novo*, однако есть риск наследования данной патологии от родителей [1, 9].

Работы по изучению генного состава этих регионов позволяют сделать выводы о значимости кодирующих фрагментов, которые могут являться причиной развития той или иной фенотипической картины синдрома делеции у разных пациентов. Несмотря на то, что частоты вариативности длины делеции не столь высоки, важно сопоставлять генотип и фенотип, поскольку основной задачей современных диагностических служб является своевременная помощь в постановке диагноза и обеспечение обоснованной тактики лечения. Пренатальное выявление делеции 22q11.2 позволяет разработать стратегию ведения пациента еще до его рождения.

Материалы и методы

При выполнении исследования было проанализировано 23 истории болезни пациентов с аномалиями критического региона хромосомы 22, из них 18 случаев с классической делецией 22q11.2 (А-D), один случай делеции 22q11.2 (В), один случай частичной делеции 22q11.2 (А), два случая

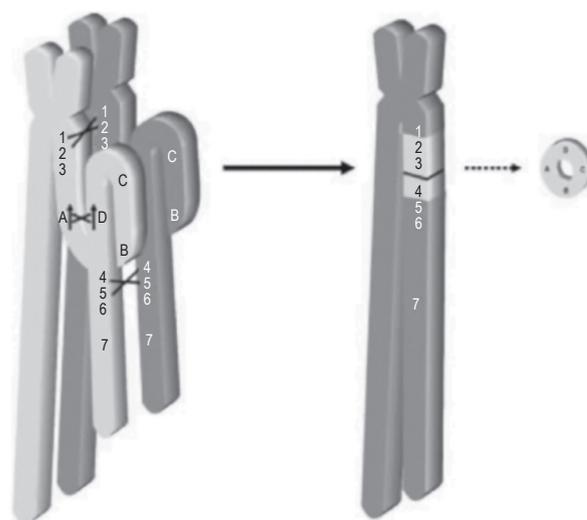


Рисунок 1. Схематическое изображение мейотической рекомбинации между гомологичными хромосомами 22 [9]

Примечание. Крестиками обозначены места перестановки. Номера с 1 по 7 представляют ДНК-маркеры F8VWFP2, D22S420, D22S427 (проксимальные области делеции), D22S303, D22S257, TOP1P2 (дистальные области делеции) и D22S302 (контроль в 22q13) соответственно. А, В, С и D представляют собой субрегионы А, В, С и D соответственно.

Figure 1. Schematic representation of meiotic recombination between homologous chromosomes 22 [9]

Note. Crosses indicate the places of permutation. Numbers 1 through 7 represent DNA markers F8VWFP2, D22S420, D22S427 (proximal deletion regions), D22S303, D22S257, TOP1P2 (distal deletion regions), and D22S302 (22q13 control), respectively. A, B, C, and D represent sub-regions A, B, C, and D, respectively.

с дупликацией региона 22q11.2 (А-D) и один случай дупликации регионов 22q11.2 (А) + CES.

Молекулярное подтверждение делеции проводилось методами сравнительной геномной гибридизации, основанной на технологии BACs-on-Beads, с помощью набора Prenatal BoBs (PerkinElmer, Финляндия) и мультиплексной лигазозависимой амплификации (MLPA) с использованием наборов реагентов SALSA MLPA probemix P250-B2 (MRC Holland, Нидерланды).

Результаты и обсуждение

Говоря о классической делеции региона 22q11.2(А-D), не стоит упускать из вида фенотипическую гетерогенность синдрома Ди Джорджи. Каждый клинический случай является особенным, проявляющимся разными морфологическими аномалиями. Лишь у 25% пациентов были обнаружены нарушения тимуса, хотя данный симптом значится одним из основных в характеристике симптомокомплекса CATCH-22 (Cardiac



Рисунок 2. Спектр врожденных пороков сердца у пациентов с делецией стандартного размера региона 22q11.2

Figure 2. Spectrum of congenital heart defects in patients with a standard size deletion of the 22q11.2 region

defects, Abnormal facies, Thymic hypoplasia, Cleft palate, Hypocalcemia, 22q11 deletion). Одним из наиболее распространенных проявлений синдрома делеции 22q11.2 является задержка психомоторного развития, которая была описана в 90% случаев.

Самым разнообразным в фенотипическом проявлении заболевания являются врожденные пороки сердца, которые описаны в 80% представленных случаев. Хотя они описаны практически у всех пациентов, поражает спектр сердечно-сосудистой патологии, который проявляется в аномалиях развития, начиная от магистральных сосудов и заканчивая наличием нефункциональных отверстий между камерами сердца (рис. 2).

Фенотипически такие дети уникальны, хотя и прослеживается тенденция общих черт лица, строения тела. Аномалии строения черепно-лицевых структур у пациентов с делецией 22q11.2 включают аномалии строения и расположения ушных раковин, аномалии строения носа, глаз, расщелины губы и неба, асимметрия лица и деформации черепа (рис. 3). Однако наличие только этих черепно-лицевых аномалий, в том числе вытянутого лица, не является патогномичным и может варьировать, особенно с учетом расовой принадлежности пациентов [8]. Среди аномалий строения и расположения ушных раковин встречались: оттопыренность, низкопосаженность ушных раковин, асимметрия расположения и размера ушей, ротация ушных раковин кзади, микроотия, дисплазия ушных раковин, гипоплазия завитков, деформация слуховых косточек. Аномалии строения глаз: гипо-/гипертелоризм, сужение разреза глаз, укорочение и асимметрия

глазных щелей. Аномалии опорно-двигательного аппарата: гипермобильность суставов, асимметрия верхних и нижних конечностей, клинодактилия, шейный птеригиум, дополнительные фаланги, ассиметричный рост пальцев, вальгусная деформация стоп, плоскостопие.

Гипоплазия или аплазия тимуса у пациентов с синдромом делеции 22q11.2 вызывает иммунодефицит, который в первую очередь проявляется недостаточностью Т-клеточного звена иммунитета. В исследовании 60 пациентов с подтвержденной делецией 22q11.2 в возрасте старше 6 месяцев в 77% случаев отмечен и подтвержден иммунодефицит вне зависимости от наличия или отсутствия его клинических проявлений [6, 12]. Дополнительным частым признаком у больных с синдромом делеции 22q11.2 является аспирационная пневмония, связанная как с дисфагическими явлениями (частые поперхивания вследствие неправильного строения вело-фарингеальных структур), так и со снижением иммунологической защиты. Помимо типичных проявлений Т-клеточной недостаточности среди пациентов, входящих в анализируемую группу, встречались случаи снижения секреторного иммуноглобулина А, повышение концентрации IgM, эозинофилия, полинозы, atopический дерматит.

Особое место среди клинических проявлений синдрома делеции 22q11.2 занимает психоневрологическая симптоматика (рис. 4). Психомоторное развитие пациентов с данной патологией, как правило, задержано. У многих пациентов с делецией 22q11.2 наблюдают гипотонию в неонатальном периоде, средний возраст начала хождения составляет 18 месяцев. В 44% отмечалась задерж-

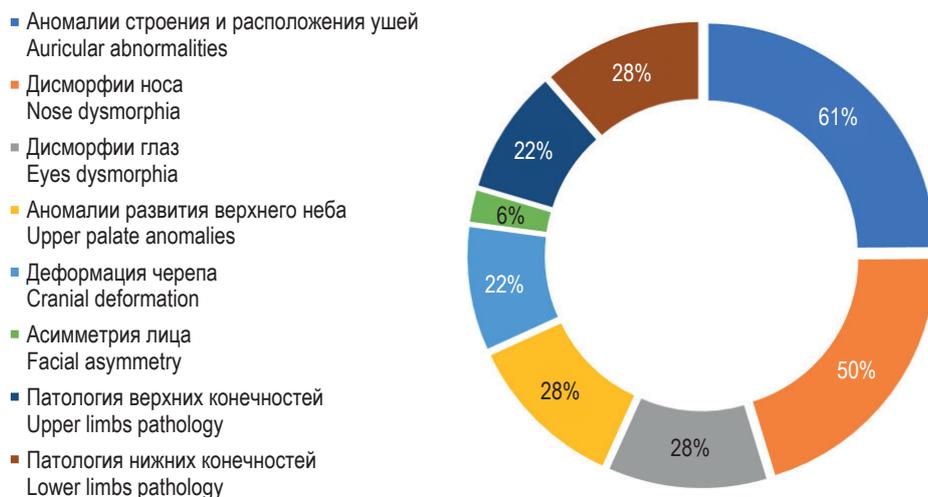


Рисунок 3. Спектр микроаномалий развития у пациентов с делецией стандартного размера региона 22q11.2

Figure 3. Spectrum of developmental microanomalies in patients with a standard size deletion of the 22q11.2 region

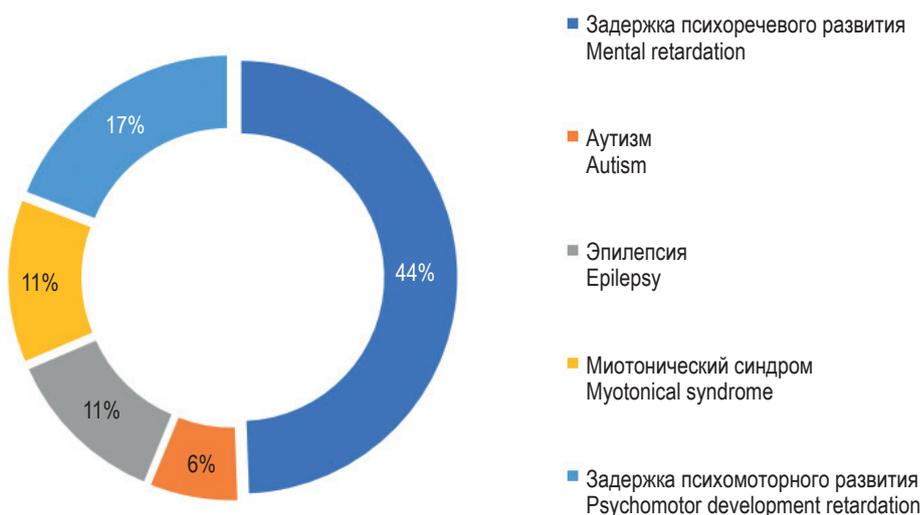


Рисунок 4. Спектр психоневрологических проявлений у пациентов с делецией стандартного размера региона 22q11.2

Figure 4. Spectrum of neuropsychiatric manifestations in patients with a standard size deletion of the 22q11.2 region

ка речевого развития, аутистические нарушения были отмечены только у 1 пациента анализируемой выборки, однако специфические нарушения со стороны центральной нервной системы не характерны [5].

Поведение пациентов с синдромом делеции 22q11.2 включает расторможенность и импульсивность с одной стороны и застенчивость, замкнутость — с другой. Наблюдается дефицит внимания, тревожность, сложности социализации [10]. Частота психиатрических расстройств, включая шизофрению, биполярные расстрой-

ства, депрессию, у таких пациентов повышена [2, 3].

Уникальными клиническими примерами являются случаи дубликации региона 22q11.2. В литературе описано множество противоречивых мнений о данной хромосомной патологии. Одни авторы утверждают, что она является значимой в патогенезе заболевания, другие опровергают это [13, 14].

Наше исследование не является исключением. В одном из случаев описаны яркие клинические симптомы наследственной патологии: выражен-

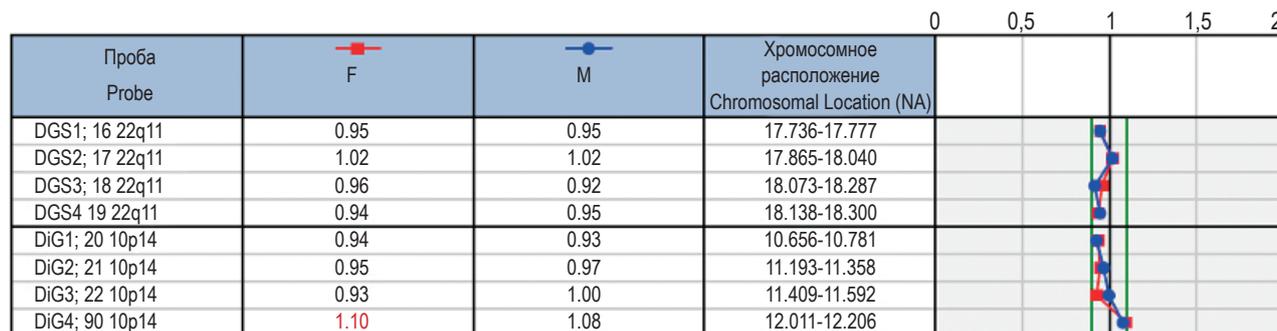


Рисунок 5. Результат анализа доз генов методом BoBs для пациента А. – делеций, ассоциированных с клиническими фенотипами синдрома Ди Джорджи не выявлено

Figure 5. Result of gene dose analysis by BoBs method for patient A. – no deletions associated with clinical phenotypes of DiGeorge syndrome were found

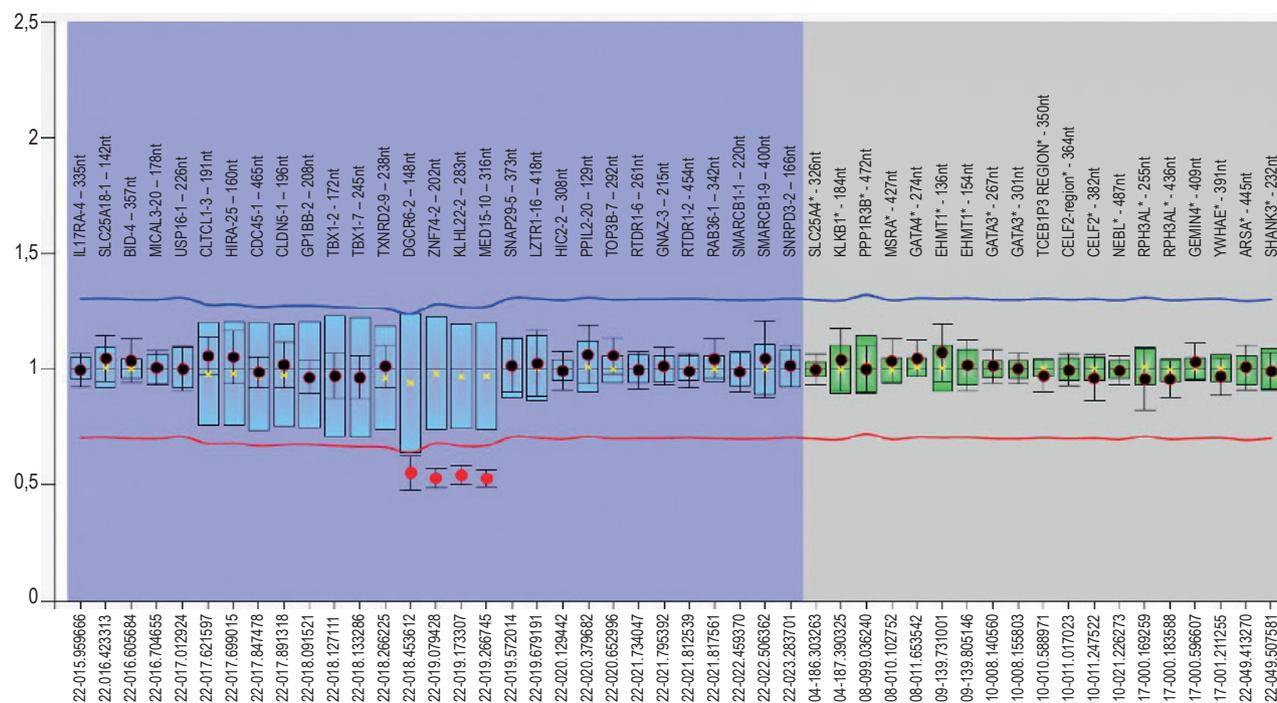


Рисунок 6. Результат анализа доз генов методом MLPA для пациента А. – делеция субрегиона В

Figure 6. Result of gene dose analysis by MLPA method for patient A. – deletion of subregion B

ная дизартрия, велофарингеальная недостаточность, микротия наружного слухового прохода, деформация слуховых косточек. Хотя со стороны тимуса определенных нарушений обнаружено не было, в анамнезе имеются данные за частые рекуррентные вирусные инфекции респираторного тракта и полиноз, что свидетельствует об иммунозависимой составляющей данного синдрома. В другом случае синдрома дупликации ни фено-

типических, ни клинических проявлений описано не было.

Интересными являются случаи делеции нестандартных размеров. В наше поле зрения попали редкие случаи делеции 22q11.2 (B) и частичной делеции 22q11.2 (A).

Клинический случай № 1

Пациент А. – мальчик доношенный от 5-й беременности, 3-х родов (1-я – брат, несовершенный остеогенез в анамнезе; 2-я – медикаментоз-

ный аборт (м/а); 3-я – брат, здоров; 4-я – м/а;), беременность протекала с хронической гипоксией плода и перинатальным поражением центральной нервной системы. Вес при рождении 3360 г, длина тела – 52 см. Направлен в медико-генетический центр по поводу микроаномалий развития (проксимальная синдактилия 2-3 пальцев правой стопы) и задержки психоречевого развития. Кроме того, были выявлены расстройства аутистического спектра, симптоматическая эпилепсия, миотонический синдром и нарушение сна, при сборе анамнеза был заподозрен синдром Ди Джорджи. Для уточнения клинического диагноза было проведено исследование методом VACs-on-Beads (VoBs) с целью поиска частого микроделеционного синдрома, однако желаемого результата обнаружить не удалось (рис. 5), поэтому проведено молекулярно-генетическое исследование с более высокой разрешающей способностью – с большим покрытием региона 22q11.2, в частности методом мультиплексной лигазозависимой амплификации (MLPA).

В результате исследования обнаружена делеция региона 22q11.2 нестандартного размера, включающая субрегион В (рис. 6), который не покрывается зондами при использовании метода VoBs.

Интересным является тот факт, что при такой неклассической делеции региона 22q11.2 не наблюдалось таких наиболее частых проявлений данной патологии, как врожденные пороки сердца, гипо- или аплазия тимуса и парашитовидных желез и лицевой дизморфизм. Вероятно, это объясняется тем, что в данный субрегион не входят гены, считающиеся основными триггерами при формировании фенотипа CATCH-22 – *TBX1* и *HIRA*.

Данный клинический случай отражает важность обладания возможностью использовать различные подходы к молекулярно-генетической диагностике. Использование дополнительных подтверждающих и уточняющих методов позволит расширить диагностические возможности лаборатории и сузить количество молекулярно неподтвержденных нозологий.

Клинический случай № 2

Пациент Б. – девочка, доношенная, от 1-й беременности, осложненной кольпитом и пиелонефритом. В перинатальный период констатирован синдром задержки внутриутробного развития плода 3-й степени по гипопластическому типу. Родилась в сроке в 38 недель гестации с массой тела 1770 г, длина тела 44 см, длина окружности головы 32 см. При детальном осмотре профиль-

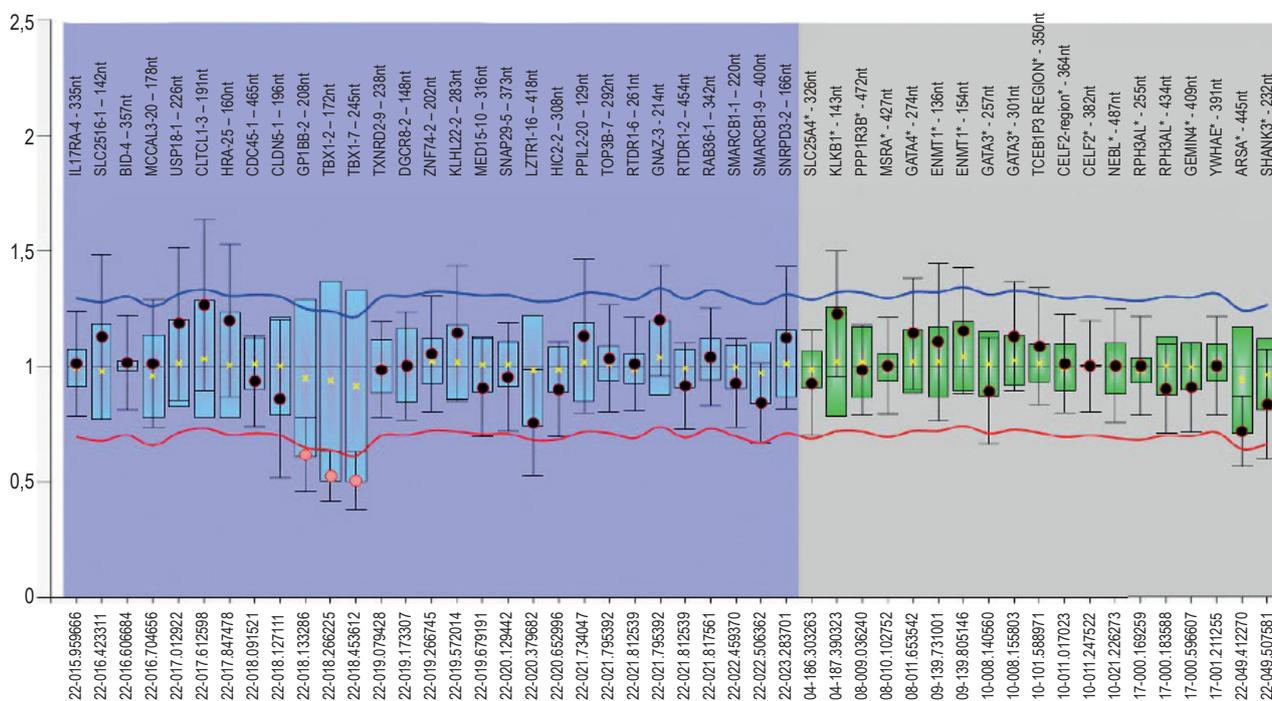


Рисунок 7. Результат анализа доз генов методом MLPA для пациента В. – выявлена частичная делеция субрегиона А

Figure 7. Result of gene dose analysis by MLPA method for patient B. – partial deletion of subregion A was revealed

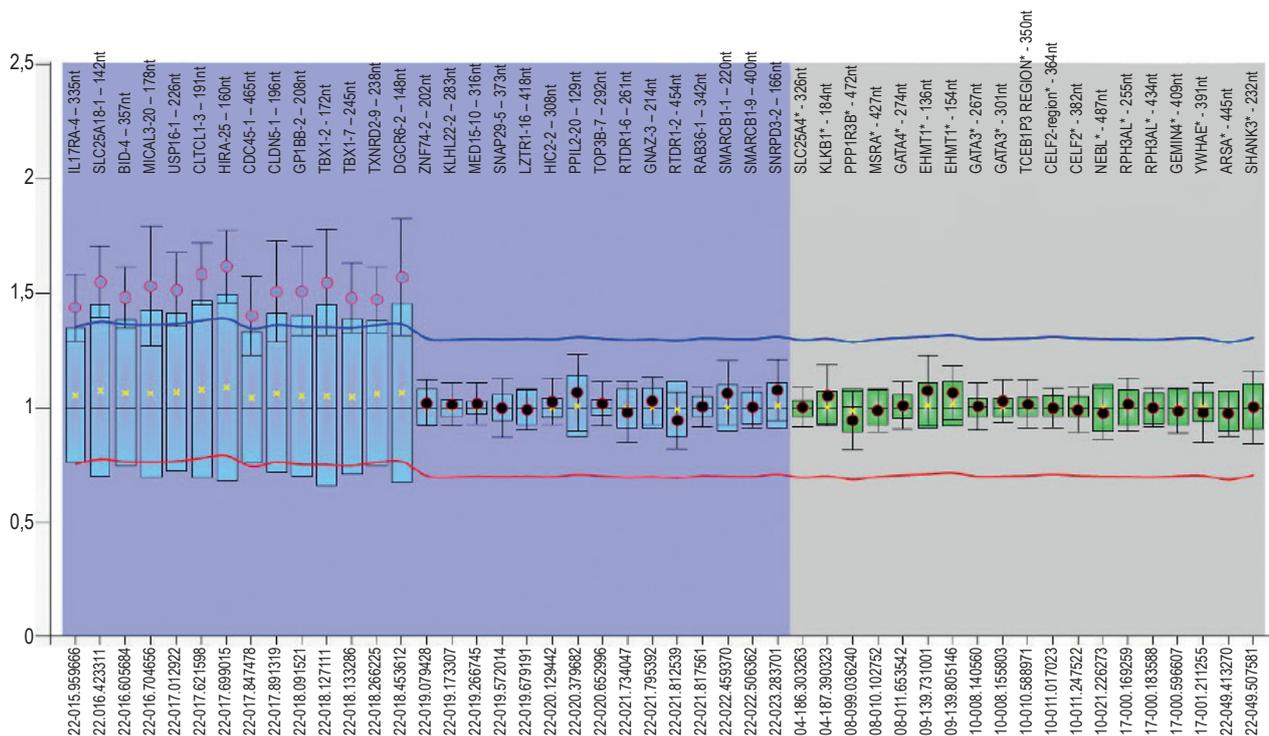


Рисунок 8. Результат анализа доз генов методом MLPA для пациента С. – выявлена дупликация региона 22q11.2 (A-D) и региона ответственного за развитие синдрома «кошачьего глаза»

Figure 8. Result of the analysis of gene doses by the MLPA method for patient C. – duplication of the 22q11.2 (A-D) region and the region responsible for the development of the cat's eye syndrome was revealed

ными специалистами был обнаружен ряд неврологических проблем: тетравентрикулярная обструктивная гидроцефалия, дистрофически-атрофическая энцефалопатия, спастический тетрапарез, бульбарный синдром, выраженная задержка психо-речевого развития, атрофия зрительных нервов, горизонтальный нистагм. Помимо неврологической патологии, клиническая картина осложнена врожденными пороками сердца (дефект межжелудочковой патологии, открытый аортальный проток), пороком мочевой системы (уретерогидронефроз), другими аномалиями развития (добавочный трахеальный бронх, дисплазия ушных раковин), пороком развития иммунной системы в виде гипоплазии тимуса. Все вышесказанное сформировало единый патологический синдром, классифицируемый как один из синдромов врожденных ошибок иммунитета (в предшествующих классификациях «первичный иммунодефицит»), в клинических проявлениях которого, кроме множественных пороков развития, отмечалось тяжелое течение инфекций, в том числе оппортунистических и нарушения репарации. Клинические проявления иммунодефицита в данном случае – интерстициальная пневмония и генерализованная оппорту-

нистическая бактериальная инфекция (*Serratia marcescens* и *Enterococcus faecalis*).

Исходя из данных, полученных при сборе анамнеза заболевания, был заподозрен синдром Ди Джорджи, что требовало молекулярно-генетической верификации. Для подтверждения диагноза было проведено исследование методом MLPA, где была обнаружена микроделеция части субрегиона А локуса 22q11.2 (рис. 7). В отличие от предыдущего клинического примера, данная делеция захватывает ген *TBX1*, что, вероятно, привело к такой яркой синдромальной картине.

Клинический случай № 3

Пациент В. – девочка от 5-й беременности 2-х родов (1-я – м/а; 2-я – сын, здоров; 3-я, 4-я – м/а). Родилась преждевременно – на 36-й неделе гестации с весом 2530 г, длина тела – 50 см, длина окружности головы – 31 см. Беременность протекала на фоне хламидиоза, трихомониаза и хронической фетоплацентарной недостаточности. В перинатальный период поставлен диагноз «синдром задержки развития плода 2-3-й степени». При обследовании в медико-генетическом центре фенотипически были отмечены следующие аномалии развития: плоский симметрично скошенный затылок, деформация лобной кости –

западение в латеральных областях, поперечная борозда левой ладони, срединная расщелина неба, врожденные пороки сердца (дефект межпредсердной перегородки и стеноз клапана легочной артерии), дефицит массы тела и глубокая задержка психомоторного развития. Относительно клинической картины был заподозрен синдром микрохромосомной аномалии, и материал пациента был отправлен в лабораторию для молекулярно-генетической верификации диагноза. В результате проведения мультиплексной лигазо-зависимой амплификации проб с последующим анализом доз генов, входящих в набор SALSA MLPA probemix P250-B2 (MRC Holland), была обнаружена дупликация региона 22q11.2, захватывающая стандартную область делеции 22q11 (A-D) при синдроме Ди Джорджи и область, при

делеции которой формируется клиническая картина синдрома «кошачьего глаза» (рис. 8).

Заключение

Таким образом, представленные результаты наших исследований свидетельствуют о том, что синдромы делеции/дупликации региона 22q11.2 могут скрываться за различными «масками» врожденных аномалий, психоневрологических нарушений и другой патологией. Знание спектра фенотипических проявлений данных нозологических форм и узнавание ключевых знаков в каждом клиническом случае позволит использовать оптимальный метод лабораторного подтверждения диагноза и сориентировать врача в выборе патогенетически обоснованной стратегии лечения пациентов.

Список литературы / References

1. Тузанкина И.А., Дерябина С.С., Власова Е.В., Болков М.А. Семейный случай синдрома Ди Джорджи (синдрома делеции 22q11.2) // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 1. С. 95-100. [Tuzankina I.A., Deryabina S.S., Vlasova E.V., Bolkov M.A. Familial case of chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 1, pp. 95-100. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-1-95-100.
2. Boot E., Mentzel T.Q., Palmer L.D., van Harten P.N., Marras C., Lang A.E., Bassett A.S. Age-related parkinsonian signs in microdeletion 22q11.2. *Mov. Disord.*, 2020, Vol. 35, no. 7, pp. 1239-1245.
3. Forsyth J.K., Nachun D., Gandal M.J., Geschwind D.H., Anderson A.E., Coppola G., Bearden C.E. Synaptic and gene regulatory mechanisms in schizophrenia, autism, and 22q11.2 copy number variant-mediated risk for neuropsychiatric disorders. *Biol. Psychiatry*, 2020, Vol. 87, no. 2, pp. 150-163.
4. Gu W., Zhang F., Lupski J.R. Mechanisms for human genomic rearrangements. *Pathogenetics*, 2008, Vol. 1, no. 1, 4. doi: 10.1186/1755-8417-1-4.
5. Hopkins S.E., Chadehumbe M., Blaine Crowley T., Zackai E.H., Bilaniuk L.T., McDonald-McGinn D.M. Neurologic challenges in 22q11.2 deletion syndrome. *Am. J. Med. Genet. A*, 2018, Vol. 176, no. 10, pp. 2140-2145.
6. Kuo C.Y., Signer R., Saitta S.C. Immune and genetic features of the chromosome 22q11.2 Deletion (DiGeorge Syndrome). *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2018, Vol. 18, no. 12, 75. doi:10.1007/s11882-018-0823-5.
7. Lupski J.R. Genomic disorders ten years on. *Genome Med.*, 2009, Vol. 1, no. 4, 42. doi: 10.1186/gm42.
8. McDonald-McGinn D.M., Sullivan K.E., Marino B., Philip N., Swillen A., Vorstman J.A., Zackai E.H., Emanuel B.S., Vermeesch J.R., Morrow B.E., Scambler P.J., Bassett A.S. 22q11.2 Deletion Syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2015, Vol. 1, 15071. doi: 10.1038/nrdp.2015.71.
9. Nogueira S.I., Hacker A.M., Bellucco F.T.S., Kulikowski L.D., Christofolini D.M., Cernach M.C., Emanuel B.S. Deletion 22q11.2: Report of a complex meiotic mechanism of origin. *Am. J. Med. Genet. A*, 2007, Vol. 143A, no. 15, pp. 1778-1781.
10. Schneider M., Debbané M., Bassett A.S., Chow E.W., Fung W.L., van den Bree M., Owen M., Murphy K.C., Niarchou M., Kates W.R., Antshel K.M., Fremont W., McDonald-McGinn D.M., Gur R.E., Zackai E.H., Vorstman J., Duijff S.N., Klaassen P.W., Swillen A., Gothelf D., Green T., Weizman A., Van Amelsvoort T., Evers L., Boot E., Shashi V., Hooper S.R., Bearden C.E., Jalbrzikowski M., Armando M., Vicari S., Murphy D.G., Ousley O., Campbell L.E., Simon T.J., Eliez S. Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome:

results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am. J. Psychiatry*, 2014, Vol. 171, no. 6, pp. 627-639.

11. Shaw C.J., Lupski J.R. Implications of human genome architecture for rearrangement-based disorders: the genomic basis of disease. *Hum. Mol. Genet.*, 2004, Vol. 13, Spec. no. 1, pp. R57-R64.

12. Sullivan K.E. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. *Immunol. Rev.*, 2019, Vol. 287, no. 1, pp. 186-201.

13. Vyas S., Constantino J.N., Baldrige D. 22q11.2 duplication: a review of neuropsychiatric correlates and a newly observed case of prototypic sociopathy. *Cold Spring Harb. Mol. Case Stud.*, 2019, Vol. 5, no. 6, a004291. doi: 10.1101/mcs.a004291.

14. Yu A., Turbiville D., Xu F., Ray J.W., Britt A.D., Lupo P.J., Jain S.K., Shattuck K.E., Robinson S.S., Dong J. Genotypic and phenotypic variability of 22q11.2 microduplications: An institutional experience. *Am. J. Med. Genet. A.*, 2019, Vol. 179, no. 11, pp. 2178-2189.

Авторы:

Черемохин Д.А. — аспирант ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; врач клинической лабораторной диагностики ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка»», г. Екатеринбург, Россия

Дерябина С.С. — к.б.н., заведующая лабораторией молекулярной диагностики ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка»»; научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Тузанкина И.А. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; врач аллерголог-иммунолог научного отдела ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1», г. Екатеринбург, Россия

Власова Е.В. — к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, заведующая отделением клинической иммунологии ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1», г. Екатеринбург, Россия

Никитина Н.В. — к.м.н., врач-генетик, врач-педиатр отделения медико-генетического консультирования ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка»», г. Екатеринбург, Россия

Болков М.А. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Authors:

Cheremokhin D.A., Postgraduate Student, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Doctor for Clinical Laboratory Diagnostics, Medical Center "Healthcare of Mother and Child", Ekaterinburg, Russian Federation

Deryabina S.S., PhD (Biology), Head, Laboratory of Molecular Diagnostics, Medical Center "Healthcare of Mother and Child"; Research Associate, Laboratory of Immunology of Inflammation, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

Tuzankina I.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, Laboratory of Immunology of Inflammation, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Allergist-Immunologist, Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russian Federation

Vlasova E.V., PhD (Medicine), Allergist-Immunologist, Head, Department of Clinical Immunology, Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russian Federation

Nikitina N.V., PhD (Medicine), Geneticist, Pediatrician, Department of Medical Genetic Counseling, Medical Center "Healthcare of Mother and Child", Ekaterinburg, Russian Federation

Bolkov M.A., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Immunology of Inflammation, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

Поступила 27.05.2021
Принята к печати 01.06.2021

Received 27.05.2021
Accepted 01.06.2021