

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.12.67-71>

Семейный случай внутригенной микродупликации *MBD5* (2q23.1)

Федотов Д.А., Кашеварова А.А., Лопаткина М.Е., Саженова Е.А., Никитина Т.В., Дроздов Г.В., Салюкова О.А., Равжаева Е.Г., Минайчева Л.И., Сеитова Г.Н., Лебедев И.Н.

ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинской генетики
634050, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки, д. 10

Вариации числа копий участков ДНК (CNV) являются причиной интеллектуальных нарушений, расстройств аутистического спектра, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, а также других поражений нервной системы. Те же самые патогенные CNV могут наследоваться от здоровых родителей, а также встречаются у внутриутробно погибших зародышей человека, поднимая вопрос о неполной пенетрантности и плейотропных свойствах некоторых вариаций. В данной работе мы сообщаем о случае моногенной микродупликации в регионе 2q23.1, содержащей ген *MBD5*, унаследованной от здорового отца, и рассматриваем возможную ассоциацию данной микроструктурной хромосомной аномалии не только с рождением больного ребенка в семье, но и с неразвивающейся беременностью у его матери.

Ключевые слова: вариации числа копий участков ДНК (copy number variation, CNV), нарушение психомоторного развития (НПР), спонтанный абортус.

Для цитирования: Федотов Д.А., Кашеварова А.А., Лопаткина М.Е., Саженова Е.А., Никитина Т.В., Дроздов Г.В., Салюкова О.А., Равжаева Е.Г., Минайчева Л.И., Сеитова Г.Н., Лебедев И.Н. Семейный случай внутригенной микродупликации *MBD5* (2q23.1). *Медицинская генетика* 2024; 23(12): 67-71.

Автор для корреспонденции: Федотов Дмитрий Андреевич; e-mail: dmitry.fedotov@medgenetics.ru

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-65-00017, <https://rscf.ru/project/21-65-00017/>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 03.12.2024

Familial case of intragenic microduplication of the *MBD5* (2q23.1)

Fedotov D.A., Kashevarova A.A., Lopatkina M.E., Sazhenova E.A., Nikitina T.V., Drozdov G.V., Salukova O.A., Ravzhaeva E.G., Minaycheva L.I., Seitova G.N., Lebedev I.N.

Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Genetics
10, Naberejnaya Ushaiki, Tomsk, 634050, Russian Federation

DNA copy number variations (CNVs) are responsible for intellectual disability, autism spectrum disorders, attention deficit hyperactivity disorder, and other nervous system diseases. The same pathogenic CNVs can be inherited from healthy parents and are also found in intrauterine deceased human embryos, raising the question of incomplete penetrance and pleiotropic properties of some variations. In this paper, we report a case of a monogenic microduplication in the 2q23.1 region containing the *MBD5* gene inherited from a healthy father, and consider the possible association of this microstructural chromosomal abnormality not only with the birth of an affected child but also with pregnancy loss.

Keywords: DNA copy number variation (CNV), neurodevelopmental disorders (NDD), spontaneous abortion.

For citation: Fedotov D.A., Kashevarova A.A., Lopatkina M.E., Sazhenova E.A., Nikitina T.V., Drozdov G.V., Salukova O.A., Ravzhaeva E.G., Minaycheva L.I., Seitova G.N., Lebedev I.N. Familial case of intragenic microduplication of the *MBD5* (2q23.1). *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2024; 23(12): 67-71. (In Russian).

Corresponding author: Dmitry A. Fedotov; e-mail: dmitry.fedotov@medgenetics.ru

Funding. This study was supported by the Russian Science Foundation project 21-65-00017, <https://rscf.ru/project/21-65-00017/>

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 03.12.2024

Введение

Вариации числа копий участков ДНК (CNV) являются значимой этиологической составляющей нарушений психомоторного развития (НПР). Кроме этого, CNV, обнаруженные в постнатальном периоде развития у детей с НПР, встречаются в выборках спонтанных абортусов (СА), плодов с врожденными пороками развития и у индивидов с бесплодием: например, патогенные микроделеции и микродупликации в регионах 1q21, 3q29, 5q35, 7q11.23, 8p23.1, 15q11-q13, 15q13.2-15q13.3, 16p11.2, 16p13.11, 17p11.2, 17p13.3, 17q12, 22q11.2 [1,2]. В то же время, несмотря на большое количество накопленных данных, неизвестно ни одной эмбриолетальной CNV. Ранее были опубликованы исследования, в которых авторы продемонстрировали связь между невынашиванием беременности (НБ) у матери и рождением у нее детей с различными НПР — расстройствами аутистического спектра, синдромом дефицита внимания и гиперактивности, интеллектуальными расстройствами [3-5]. Анализируя имеющиеся данные, можно предположить, что одни и те же CNV могут привести к двум различным исходам — рождению ребенка с НПР или к НБ, а в ряде случаев и к их сочетанию в одной и той же семье. Поиск и описание подобных случаев являются важной медицинской и научной задачей, решение которой необходимо для ведения пар с НБ, бесплодием, а также родителей, которые планируют следующую беременность и уже имеют ребенка с НПР, обусловленным патогенной CNV. Зачастую CNV включают несколько генов, что усложняет выявление кандидатного гена, ответственного за клинические проявления заболевания. При этом обнаружение и исследование моногенных CNV может облегчить идентификацию таких генов, микроделеции и микродупликации которых могут объяснить наличие у ребенка НПР и случаи НБ у матери в одних и тех же семьях. Данная работа представляет собой описание семьи, в которой НПР у ребенка обусловлено унаследованной от здорового отца патогенной микродупликацией 2q23.1, затрагивающей единственный ген *MBD5*, которая также выявлена у спонтанного абортуса.

Материалы и методы

Образцы ДНК лимфоцитов периферической крови и тканей СА были получены путём фенол-хлороформной экстракции. Исследование проводили методом хромосомного микроматричного анализа (ХМА) на микрочипах SurePrint G3 Human CGH Microarray, 8×60K (Agilent Technologies, США) согласно протоколу производителя. Интерпретация патогенетической значимости CNV проводилась в соответствии с рекомендациями ACMG и ПОМГ [6-8]. Для верификации CNV и анализа их происхождения применялась количественная ПЦР в режиме реального времени с использованием специально разработанных пар праймеров (таблица).

Исследование выполнено с использованием оборудования Центра коллективного пользования Томского НИМЦ «Медицинская геномика» и ресурсов биокolleкции «Биобанк населения Северной Евразии».

Исследование было одобрено Комитетом по био-медицинской этике НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ РАН (протокол № 15 от 28.02.2023 г.).

Результаты и обсуждение

На прием к врачу-генетику обратилась семья с ребенком с задержкой психоречевого развития, гиперактивностью, аутоагрессией и судорожным синдромом. Мать пациента имеет неразвивающиеся беременности в анамнезе, в том числе антенатальную гибель плода в сроке 38 недель (II-1) (рис. 1).

Пробанду (II-4) было проведено кариотипирование лимфоцитов периферической крови, в результате которого было сделано заключение о нормальном хромосомном наборе — 46,XY. Далее методом ХМА у ребенка была обнаружена микродупликация в регионе 2q23.1 — arr[hg19] 2q23.1(149002435_149263104)×3, включающая экзоны 4-13 гена *MBD5*. Размер CNV составил 260,6 т.п.н. В базе данных геномных вариантов (DGV), в которой собрана информация о CNV у здоровых индивидов, имеется только одно сообще-

Таблица. Последовательности праймеров для количественной ПЦР в режиме реального времени.

Table. Primer sequences for quantitative real-time PCR.

Праймер	Последовательность
MBD5ex6 F	5'-ATCAGATGAACCAACCTGCAAC-3'
MBD5ex6 R	5'-CCGCCTTTATAGGCCACATTC-3'
MBD5ex 12 F	5'-CGGTCATTCATGGACGGAAC-3'
MBD5ex 12 R	5'-ACCCATCTCCTTCGTTTACA-3'

ние о наличии микродупликации, которая пересекается (более 50%) по координатам с CNV, обнаруженной у пациента из обследуемой семьи (II-4) [9]. Пациенты с НПП, имеющие микродупликации, включающие часть гена *MBD5* также обнаруживаются в базе данных DECIPHER (#284339, 517825, 263368) [10]. В литературе описано семь индивидов с НПП, расстройствами аутистического спектра и судорогами с моногенной микродупликацией 2q23.1, частично затрагивающей ген *MBD5* [11-13]. По данным DECIPHER, ген *MBD5* является дозозависимым, а согласно базе OMIM гетерозиготные однонуклеотидные варианты, делеции и дупликации гена *MBD5* ассоциированы с интеллектуальными нарушениями (аутосомно-доминантный тип наследования) (OMIM: 156200) [14]. Кроме того, было показано, что микродупликации как целого гена *MDB5*, так и его части, приводят к его сверхэкспрессии и ассоциированы с такими симптомами у пациентов, как интеллектуальное расстройство, нарушение речи и поведения, расстройства аутистического спектра и др. [11,12]. При этом в работе Bonnet с соавт. описан пациент с микродупликацией гена *MBD5*, захватывающей 9-12 экзоны (что пересекается с CNV у нашего

пациента), у которого наблюдался повышенный уровень экспрессии гена *MBD5* [12]. В то же время, учитывая, что подавляющее большинство микродупликаций являются tandemными [15], на данный момент невозможно исключить негативного влияния внутригенной микродупликации в *MBD5* на его транскрипт и белок, как при соответствующей делеции [14]. Согласно алгоритму интерпретации моногенных CNV, предложенному Brandt с соавт. [7], взявшему за основу рекомендации для интерпретации однонуклеотидных вариантов, выявленных NGS, внутригенной дупликации с предполагаемой tandemной локализацией присваивается критерий патогенности PM4 (критерий «средний»), а, учитывая дозозависимость гена *MBD5* и его ассоциацию с патологическим фенотипом, микродупликация 2q23.1 у представленного в работе пробанда может быть классифицирована как патогенная.

Используя количественную ПЦР в режиме реального времени, обнаруженная CNV была верифицирована и определено отцовское происхождение варианта. Кроме этого, в обследуемой семье был доступен материал СА (II-2), у которого в ходе стандартного цитогенетического исследования определен нормальный ка-

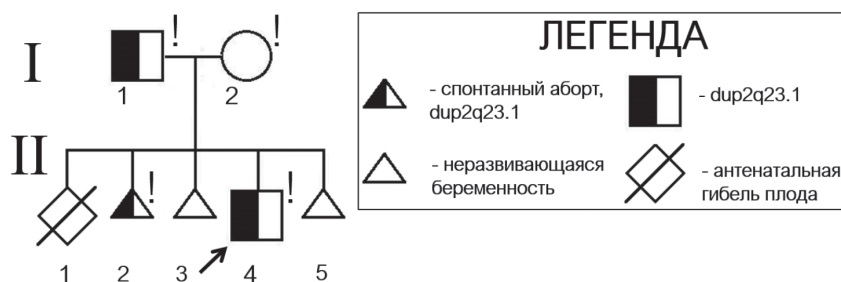


Рис. 1. Родословная семьи пробанда.

Fig. 1. Pedigree of the proband's family.

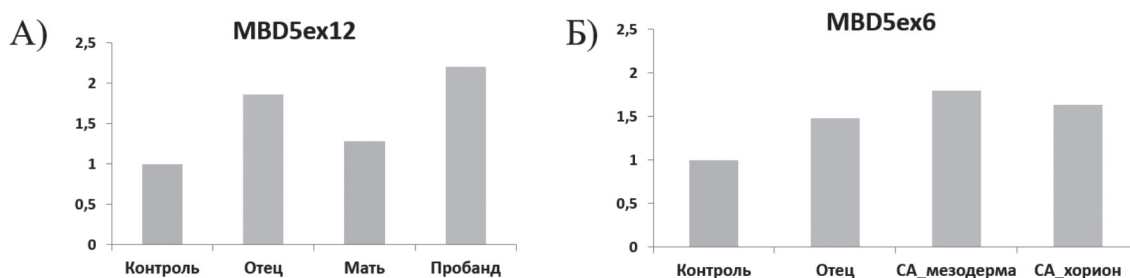


Рис. 2. А – анализ происхождения микродупликации региона 2q23.1 у пробанда (II-4). Б – верификация микродупликации 2q23.1 у СА (II-2).

Fig. 2. А – analysis of the microduplication in the 2q23.1 region origin in the proband (II-4). Б – verification of the microduplication of 2q23.1 in a spontaneous abortus (II-2)

риотип (46,XX), Методом количественной ПЦР в режиме реального времени у СА была также обнаружена микродупликация в гене *MBD5* (рис. 2). При анализе публикаций с наиболее крупными обследованными выборками о спектре CNV у СА (более 500 образцов), включающих исходные данные, сообщений об аналогичных CNV обнаружено не было [16-19].

На момент обследования отец пробанда здоров, имеет высшее техническое образование. Отсутствие клинических проявлений патогенной микродупликации в гене *MBD5* может объясняться неполной пенетрантностью CNV. Известно, что ряд факторов способен маскировать фенотипические проявления CNV. Например, дифференциальное метилирование, что было продемонстрировано в исследовании Vasilyev с соавт. [20].

В недавнем исследовании Guo с соавт. сообщается об участии *MBD5* в процессах эмбрионального развития [21]. Кроме этого, *MBD5* взаимодействует с белками комплекса Polycomb – *VAP1*, *ASXL1/2*, *KDM1B*, *FOXK1/2* и *HCFC1* [22]. По данным базы данных Mouse Genome Informatics (MGI) гены *VAP1* и *HCFC1* связаны с аномалиями эмбрионального развития, а *KDM1B* ассоциирован с женским бесплодием [23]. Согласно другим авторам, гаплонедостаточность гена *MBD5* приводит к нарушению экспрессии ряда генов, ассоциированных с нарушениями нервной системы – *FOXG1* (синдром Ретта, ОМIM: 613454), *UBE3A* (синдром Ангельмана, ОМIM: 105830), *RAI1* (синдром Смит-Магенис, ОМIM: 182290), *MEF2C* (синдром микроделеции 5q14.3, ОМIM: 613443), *TCF4* (синдром Питта-Хопкинса, ОМIM: 610954) и *FMR1* (синдром Мартина-Белл, ОМIM: 300624) [24]. По данным MGI, гены *FOXG1* и *MEF2C* связаны с нарушениями эмбриогенеза. В работе Shao с соавт. сообщается о возможной связи гена *UBE3A* с нарушением эмбрионального развития [19]. Мы предполагаем, что микродупликация в гене *MBD5*, помимо нарушений нервной системы, может приводить и к репродуктивным потерям. При этом связь более очевидна, если один из родителей также является носителем патогенного варианта.

Таким образом, в работе впервые описан случай унаследованной от здорового отца микродупликации в гене *MBD5* в регионе 2q23.1 у пациента с НПП, мать которого имеет неразвивающиеся беременности в анамнезе, в доступном материале одной из которых также выявлена микродупликация *MBD5*. Наследование патогенной CNV от здорового отца свидетельствует о ее неполной пенетрантности, а ее проявление в пренатальном периоде, приводящее к неразвивающейся

беременности, и в постнатальном, ассоциированное с НПП у ребенка, указывает на возможные плейотропные свойства данного варианта.

Литература

1. Kashevarova A.A., Drozdov G.V., Fedotov D.A. et al. Pleiotropy of Copy Number Variation in Human Genome. *Russ J Genet.* 2022; 58 (10): 1180–1192. doi:10.1134/S1022795422100040
2. Kikas T., Punab A.M., Kasak L, et al. Microdeletions and microduplications linked to severe congenital disorders in infertile men. *Sci Rep.* 2023;13(1):574. doi:10.1038/s41598-023-27750-w
3. Jenabi E., Ayubi E., Bashirian S., et al. Association between previous abortion history and risk of autism spectrum disorders among offspring: a meta-analysis. *Clin Exp Pediatr.* 2023;66(2):70-75. doi:10.3345/cep.2022.00108
4. Wang H., Li F., Miao M., et al. Maternal spontaneous abortion and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: a population-based cohort study. *Hum Reprod.* 2020;35(5):1211-1221. doi:10.1093/humrep/deaa035
5. Ji H., Yu Y., Miao M., et al. Risk of intellectual disability and maternal history of spontaneous abortion: a nationwide cohort study. *Dev Med Child Neurol.* 2021;63(7):831-838. doi:10.1111/dmcn.14839
6. Riggs E.R., Andersen E.F., Cherry A.M., et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genet Med.* 2020;22(2):245-257. doi:10.1038/s41436-019-0686-8
7. Brandt T., Sack L.M., Arjona D., et al. Adapting ACMG/AMP sequence variant classification guidelines for single-gene copy number variants. *Genet Med.* 2020;22(2):336-344. doi:10.1038/s41436-019-0655-2
8. Лебедев И.Н., Шилова Н.В., Юров И.Ю. и др. Рекомендации Российского общества медицинских генетиков по хромосомному микроматричному анализу. *Медицинская генетика.* 2023;22(10):3-47. doi.org/10.25557/2073-7998.2023.10.3-47
9. Database of Genomic Variants (DGV). URL: <https://dgv.tcag.ca/> (Accessed 18 Dec 2024).
10. Mapping the clinical genome (DECIPHER). URL: <https://www.deciphergenomics.org/>. (Accessed 18 Dec 2024)
11. Mullen S.V., Rosenfeld J.A., Orellana C., et al. Reciprocal deletion and duplication at 2q23.1 indicates a role for *MBD5* in autism spectrum disorder. *Eur J Hum Genet.* 2014;22(1):57-63. doi:10.1038/ejhg.2013.67
12. Bonnet C., Ali Khan A., Bresso E. et al. Extended spectrum of *MBD5* mutations in neurodevelopmental disorders. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(12):1457-1461. doi:10.1038/ejhg.2013.22
13. Myers K.A., Marini C., Carvill G.L., et al. Phenotypic Spectrum of Seizure Disorders in *MBD5*-Associated Neurodevelopmental Disorder. *Neurol Genet.* 2021;7(2):e579. doi:10.1212/NXG.0000000000000579
14. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). URL: <https://omim.org/help/about> (Accessed 18 Dec 2024)
15. Newman S., Hermetz K.E., Weckselblatt B., Rudd M.K. Next-generation sequencing of duplication CNVs reveals that most are tandem and some create fusion genes at breakpoints. *Am J Hum Genet.* 2015;96(2):208-220. doi:10.1016/j.ajhg.2014.12.017
16. Wang Y., Li Y., Chen Y., et al. Systematic analysis of copy-number variations associated with early pregnancy loss. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(1):96-104. doi:10.1002/uog.20412
17. Sheng Y.R., Hou S.Y., Hu W.T., et al. Characterization of Copy-Number Variations and Possible Candidate Genes in Recurrent

- Pregnancy Losses. *Genes (Basel)*. 2021;12(2):141. doi:10.3390/genes12020141
18. Gu C., Li K., Li L., Gao H., Li R., He Y. Genomic imbalance in euploid pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(9):2115-2124. doi:10.1007/s10815-022-02527-8
 19. Shao Y., Yang S., Cheng L., et al. Identification of chromosomal abnormalities in miscarriages by CNV-Seq. *Mol Cytogenet*. 2024;17(1):4. doi:10.1186/s13039-024-00671-7
 20. Vasilyev S.A., Skryabin N.A., Kashevarova A.A., et al. Differential DNA Methylation of the *IMMP2L* Gene in Families with Maternally Inherited 7q31.1 Microdeletions is Associated with Intellectual Disability and Developmental Delay. *Cytogenet Genome Res*. 2021;161(3-4):105-119. doi:10.1159/000514491
 21. Guo J., Zou Z., Dou X., et al. Zebrafish Mbd5 binds to RNA m5C and regulates histone deubiquitylation and gene expression in development metabolism and behavior. *Nucleic Acids Res*. 2024;52(8):4257-4275. doi:10.1093/nar/gkae093
 22. Baymaz H.I., Fournier A., Laget S, et al. MBD5 and MBD6 interact with the human PR-DUB complex through their methyl-CpG-binding domain. *Proteomics*. 2014;14(19):2179-2189. doi:10.1002/pmic.201400013
 23. Baldarelli R.M., Smith C.L., Ringwald M., et al. Mouse Genome Informatics: an integrated knowledgebase system for the laboratory mouse. *Genetics*. 2024;227(1):iyae031. doi:10.1093/genetics/iyae031
 24. Mullegama S.V., Alaimo J.T., Chen L., Elsea S.H. Phenotypic and molecular convergence of 2q23.1 deletion syndrome with other neurodevelopmental syndromes associated with autism spectrum disorder. *Int J Mol Sci*. 2015;16(4):7627-7643. doi:10.3390/ijms16047627
- khromosomnomu mikromatrichnomu analizu [Guidelines of the Russian Society of Medical Geneticists for Chromosomal Microarray Analysis]. *Meditsinskaya genetika [Medical Genetics]*. 2023; 22(10): 3-47. (In Russ.) doi.org/10.25557/2073-7998.2023.10.3-47
9. Database of Genomic Variants (DGV). URL: <https://dgv.tcag.ca/> (Accessed 18 Dec 2024).
 10. Mapping the clinical genome (DECIPHER). URL: <https://www.deciphergenomics.org/>. (Accessed 18 Dec 2024)
 11. Mullegama S.V., Rosenfeld J.A., Orellana C., et al. Reciprocal deletion and duplication at 2q23.1 indicates a role for MBD5 in autism spectrum disorder. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(1):57-63. doi:10.1038/ejhg.2013.67
 12. Bonnet C., Ali Khan A., Bresso E. et al. Extended spectrum of MBD5 mutations in neurodevelopmental disorders. *Eur J Hum Genet*. 2013;21(12):1457-1461. doi:10.1038/ejhg.2013.22
 13. Myers K.A., Marini C., Carvill G.L., et al. Phenotypic Spectrum of Seizure Disorders in MBD5-Associated Neurodevelopmental Disorder. *Neurol Genet*. 2021;7(2):e579. doi:10.1212/NXG.0000000000000579
 14. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). URL: <https://omim.org/help/about> (Accessed 18 Dec 2024)
 15. Newman S., Hermetz K.E., Weckselblatt B., Rudd M.K. Next-generation sequencing of duplication CNVs reveals that most are tandem and some create fusion genes at breakpoints. *Am J Hum Genet*. 2015;96(2):208-220. doi:10.1016/j.ajhg.2014.12.017
 16. Wang Y., Li Y., Chen Y., et al. Systematic analysis of copy-number variations associated with early pregnancy loss. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(1):96-104. doi:10.1002/uog.20412
 17. Sheng Y.R., Hou S.Y., Hu W.T., et al. Characterization of Copy-Number Variations and Possible Candidate Genes in Recurrent Pregnancy Losses. *Genes (Basel)*. 2021;12(2):141. doi:10.3390/genes12020141
 18. Gu C., Li K., Li L., Gao H., Li R., He Y. Genomic imbalance in euploid pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(9):2115-2124. doi:10.1007/s10815-022-02527-8
 19. Shao Y., Yang S., Cheng L., et al. Identification of chromosomal abnormalities in miscarriages by CNV-Seq. *Mol Cytogenet*. 2024;17(1):4. doi:10.1186/s13039-024-00671-7
 20. Vasilyev S.A., Skryabin N.A., Kashevarova A.A., et al. Differential DNA Methylation of the *IMMP2L* Gene in Families with Maternally Inherited 7q31.1 Microdeletions is Associated with Intellectual Disability and Developmental Delay. *Cytogenet Genome Res*. 2021;161(3-4):105-119. doi:10.1159/000514491
 21. Guo J., Zou Z., Dou X., et al. Zebrafish Mbd5 binds to RNA m5C and regulates histone deubiquitylation and gene expression in development metabolism and behavior. *Nucleic Acids Res*. 2024;52(8):4257-4275. doi:10.1093/nar/gkae093
 22. Baymaz H.I., Fournier A., Laget S, et al. MBD5 and MBD6 interact with the human PR-DUB complex through their methyl-CpG-binding domain. *Proteomics*. 2014;14(19):2179-2189. doi:10.1002/pmic.201400013
 23. Baldarelli R.M., Smith C.L., Ringwald M., et al. Mouse Genome Informatics: an integrated knowledgebase system for the laboratory mouse. *Genetics*. 2024;227(1):iyae031. doi:10.1093/genetics/iyae031
 24. Mullegama S.V., Alaimo J.T., Chen L., Elsea S.H. Phenotypic and molecular convergence of 2q23.1 deletion syndrome with other neurodevelopmental syndromes associated with autism spectrum disorder. *Int J Mol Sci*. 2015;16(4):7627-7643. doi:10.3390/ijms16047627

References

1. Kashevarova A.A., Drozdov G.V., Fedotov D.A. et al. Pleiotropy of Copy Number Variation in Human Genome. *Russ J Genet*. 2022; 58 (10): 1180–1192. doi:10.1134/S1022795422100040
2. Kikas T., Punab A.M., Kasak L, et al. Microdeletions and microduplications linked to severe congenital disorders in infertile men. *Sci Rep*. 2023;13(1):574. doi:10.1038/s41598-023-27750-w
3. Jenabi E., Ayubi E., Bashirian S., et al. Association between previous abortion history and risk of autism spectrum disorders among offspring: a meta-analysis. *Clin Exp Pediatr*. 2023;66(2):70-75. doi:10.3345/cep.2022.00108
4. Wang H., Li F., Miao M., et al. Maternal spontaneous abortion and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: a population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2020;35(5):1211-1221. doi:10.1093/humrep/deaa035
5. Ji H., Yu Y., Miao M., et al. Risk of intellectual disability and maternal history of spontaneous abortion: a nationwide cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2021;63(7):831-838. doi:10.1111/dmcn.14839
6. Riggs E.R., Andersen E.F., Cherry A.M., et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genet Med*. 2020;22(2):245-257. doi:10.1038/s41436-019-0686-8
7. Brandt T., Sack L.M., Arjona D., et al. Adapting ACMG/AMP sequence variant classification guidelines for single-gene copy number variants. *Genet Med*. 2020;22(2):336-344. doi:10.1038/s41436-019-0655-2
8. Lebedev I.N., Shilova N.V., Iourov I.Yu., et al. Rekomendatsii Rossiyskogo obshchestva meditsinskikh genetikov po