

Клинико-генетические характеристики X-сцепленной умственной отсталости 102-го типа, обусловленной вновь выявленными мутациями в гене *DDX3X* (OMIM:300958)

Е.Л. Дадали, Т.В. Маркова, О.А. Левченко, А.Л. Чухрова, О.А. Щагина

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России;
Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Елена Леонидовна Дадали genclinic@yandex.ru

Введение. X-сцепленная умственная отсталость 102-го типа, обусловленная мутациями в гене *DDX3X*, — один из наиболее распространенных моногенных вариантов интеллектуального дефицита у лиц женского пола.

Цель исследования — описание клинико-генетических характеристик лиц женского пола в России с умственной отсталостью 102-го типа, обусловленных вновь выявленными мутациями.

Материалы и методы. Диагноз умственной отсталости 102-го типа устанавливался на основании особенности клинических проявлений и выявленной мутации в гене *DDX3X* по результатам секвенирования экзона нового поколения и последующего подтверждения выявленных вариантов автоматическим секвенированием по Сэнгеру.

Результаты. Представлено описание клинико-генетических характеристик 2 больных женского пола с X-сцепленной умственной отсталостью 102-го типа, обусловленной вновь выявленными мутациями с.1703C>G и с.113A>G (NM_001193416) в гене *DDX3X* в гетерозиготном состоянии. Описаны новые особенности фенотипа. Предположен механизм возникновения клинико-генетических корреляций, который может быть использован как прогностический маркер развития заболевания.

Заключение. Описаны клинико-генетические характеристики 2 больных с мутациями в гене *DDX3X*, нарушающими аминокислотную последовательность различных белковых регионов, с различной тяжестью клинических проявлений. Полученные результаты могут свидетельствовать в пользу существования зависимости выраженности фенотипа от локализации и характера мутаций в гене и обуславливают актуальность проведения дальнейших исследований, направленных на поиск клинико-генетических корреляций.

Ключевые слова: умственная отсталость 102-го типа, лайонизация X-хромосомы, ген *DDX3X*

Для цитирования: Дадали Е.Л., Маркова Т.В., Левченко О.А. и др. Клинико-генетические характеристики X-сцепленной умственной отсталости 102-го типа, обусловленной вновь выявленными мутациями в гене *DDX3X* (OMIM:300958). Нервно-мышечные болезни 2020;10(1):75–80.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-1-75-80



Clinical and genetic characteristics of X-linked mental retardation 102 type caused by novel mutations in the *DDX3X* gene (OMIM:300958)

E.L. Dadali, T.V. Markova, O.A. Levchenko, A.L. Chukhrova, O.A. Shchagina

Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115478, Russia

Introduction. X-linked mental retardation 102 type caused by novel mutations in the *DDX3X* gene is one of the most common monogenic variants of intellectual deficiency in women.

Purpose of the study. Description of the clinical and genetic characteristics of Russian female patients with type 102 mental retardation due to newly identified mutations.

Materials and methods. The diagnosis of mental retardation of type 102 was established on the basis of the features of clinical manifestations and the detection of the mutations in the *DDX3X* gene as a result of exome sequencing and subsequent confirmation of the identified variants of Sanger sequencing.

Results. A description is given of the clinical and genetic characteristics of two female patients with type 102 X-linked mental retardation due newly to identified mutations p.1703C>G and c.113A>G (NM_001193416) in the *DDX3X* gene in the heterozygous state. New features of the phenotype are described. The mechanism of the appearance of clinical and genetic correlations is suggested, which can be used as a prognostic marker of the development of the disease.

Conclusion. Clinical and genetic characteristics of two patients with mutations in the *DDX3X* gene that violate the amino acid sequence of different protein regions with different severity of clinical manifestations are described. The results obtained may testify in favor of the existence of a dependence of the severity of the phenotype on the localization and nature of mutations in the gene and determine the relevance of further research aimed at searching for clinical and genetic correlations.

Key words: type 102 mental retardation, X-chromosome lionization, DDX3X gene

For citation: Dadali E.L., Markova T.V., Levchenko O.A. et al. Clinical and genetic characteristics of X-linked mental retardation 102 type caused by novel mutations in the DDX3X gene (OMIM:300958). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020; 10(1): 75–80. (In Russ.).

Введение

Моногенные варианты умственной отсталости — большая группа генетически гетерогенных заболеваний. К настоящему времени идентифицировано более 100 генов, ответственных за возникновение синдромальных и изолированных форм [1, 2]. Описаны варианты с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным и X-сцепленным типами наследования. Среди больных с интеллектуальным дефицитом преобладают лица мужского пола, что обусловлено наличием 48 генов, локализованных на X-хромосоме, мутации в которых приводят к развитию заболеваний, с клиническими симптомами умственной отсталости. Безусловно, большинство генетических вариантов, вызванных мутациями в генах, картированных на X-хромосоме, диагностируются у лиц мужского пола в соответствии с X-рецессивным типом наследования. Однако в настоящее время описано несколько генетических вариантов, обусловленных мутациями в генах X-хромосомы, при которых клинические проявления наблюдаются преимущественно у лиц женского пола [3, 4]. Одним из таких вариантов является умственная отсталость 102-го типа, обусловленная мутациями в гене *DDX3X*, в локусе на хромосоме Xp11.4. Первое описание этого генетического варианта у больных женского пола было сделано L.S. Blok и соавт. в 2015 г., которые, обследуя выборку больных с умственной отсталостью, выявили 38 лиц женского пола в возрасте от 1 года до 33 лет с вновь возникшими гетерозиготными мутациями в гене *DDX3X* и 3 больных мужского пола, которые унаследовали мутации от своих здоровых матерей [1]. Авторы высказали предположение, что мутации в этом гене являются одной из наиболее частых причин умственной отсталости у лиц женского пола. При изучении функции белкового продукта гена было показано, что он относится к семейству АТФ-зависимых геликаз, которые являются одними из ключевых белков, обеспечивающих биогенез РНК путем разматывания ее коротких дуплексов, а также сигнального β-кадеринового пути, регулирующего экспрессию многих генов, клеточный цикл и иммунный ответ [5, 6]. Все случаи заболевания у лиц женского пола обусловлены вновь возникшей мутацией в половой клетке одного из родителей, в то время как немногочисленные больные мужского пола наследуют мутацию в гене *DDX3X* от своих матерей — здоровых гетерозиготных носительниц. Таким образом, показано, что одни мутации в гене не приводят к возникновению заболеваний у женщин, но являются этиологическим фактором умственной отсталости у мужчин, в то время как другие обуслов-

ливают возникновение клинических симптомов у женщин и, по-видимому, являются летальными для лиц мужского пола. Это обуславливает актуальность описания клинко-генетических характеристик больных с вновь выявленными мутациями в гене *DDX3X*, которое будет способствовать углублению представлений об этиопатогенетических механизмах умственной отсталости 102-го типа.

Цель исследования — описание клинко-генетических характеристик российских больных с умственной отсталостью 102-го типа, обусловленной вновь выявленными мутациями в гене *DDX3X*.

Материалы и методы исследования

Для пациента 1 было проведено секвенирование панели генов, мутации в которых ответственны за возникновение заболеваний и синдромов с эпилепсией. Для пациента 2 было выполнено секвенирование панели «клинический экзом», включающей 6500 генов, ассоциированных с наследственными заболеваниями по данным HGMD (Human Gene Mutation Database). Секвенирование проводилось на приборе Illumina Next-Seq 500/500 со средним покрытием не менее 70–100х. Оценка патогенности выявленных нуклеотидных вариантов проводилась согласно российским рекомендациям [7]. Выявленные при массовом параллельном секвенировании варианты были валидированы методом секвенирования по Сэнгеру в трио родители—пробанд. Поиск микроструктурных хромосомных aberrаций осуществлялся с помощью микрочипов Human Genome CGH SurePrintG3 HumanCGH 8 × 60K (Agilent Technologies, США), согласно рекомендациям производителя микрочипов. Результаты были визуализированы в программе Cytogenomics (v3.0.2.11) (Agilent Technologies, США). Интерпретация клинической значимости вариаций числа копий участков ДНК проводилась с использованием базы данных геномных вариантов DGV (Database of Genomic Variants), а также баз данных ISCA (International Standards for Cytogenomic Arrays) и DECIPHER (Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources).

Для магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга использовались аппараты с индукцией магнитного поля 1,5 и 3 Т.

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Результаты

Под нашим наблюдением находились 2 больные девочки в возрасте 1,5 и 5 лет с умственной отсталостью

102-го типа, обусловленной вновь выявленными мутациями в гене *DDX3X*. Общими клиническими признаками заболевания являлась выраженная задержка психоречевого развития в сочетании с дизморфическими чертами строения, однако отмечены значимые различия в тяжести клинических проявлений и течения заболевания у больных с различной локализацией мутаций. Приводим клинико-генетические характеристики этих больных.

Пациент 1. Пробанд — девочка, 1,5 года. Родилась от 2-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания. В семье есть сибс — здоровый мальчик 5 лет. Роды путем кесарева сечения на сроке 35 нед, родилась с массой тела — 1760 г, длиной 42 см, окружностью головы — 30 см, груди — 27 см. По Апгар оценена в 6/7 баллов. С рождения состояние расценено как тяжелое за счет дыхательной недостаточности, расщелины мягкого и твердого нёба и врожденной пневмонии. С рождения предположено наличие кранио-карпо-тарзальной дисплазии, однако мутаций в гене *MYH3*, ответственных за его возникновение, выявлено не было.

При осмотре в возрасте 1,5 года выявлена задержка физического и психоречевого развития. Масса тела ребенка — 5100 г, рост — 55 см, окружность головы — 36 см. Большой родничок открыт размером 1 × 1 см, не выбухал, не пульсировал. Отмечалась выраженная задержка моторного и психоречевого развития. Ребенок кратковременно удерживал голову лежа на животе, не переворачивался, не следил за предметами и не фиксировал взгляд. Экспрессивной речи нет, на обращенную речь не реагирует. Навыки опрятности и самообслуживания не сформированы. Отмечены множественные дизморфические черты строения и врожденные пороки развития: микрофтальмия, блефарофимоз, отсутствие ресниц на нижнем веке, глазной гипертелоризм, короткий нос с вывернутыми ноздрями, сосковый гипертелоризм, короткая шея, низко расположенные, деформированные ушные раковины, деформация пальцев рук и ног, поперечные ладонные борозды, пупочная грыжа и расщелина мягкого и твердого нёба III Б степени (рис. 1). В неврологическом статусе отмечена выраженная мышечная дистония, оромандибулярная дискинезия, сухожильная гипорефлексия с рук и ног, периодически вызывался симптом Бабинского.

При проведении скиаскопии диагностированы миопия, содружественное постоянное неаккомодационное альтернирующее расходящееся косоглазие. При исследовании зрительных вызванных потенциалов сделано заключение о выраженных органических изменениях структур зрительного нерва и снижении остроты зрения до уровня цветоощущений в обоих глазах. При проведении МРТ головного мозга обнаружены гипоплазия мозолистого тела, ствола и вароливого моста, обширные зоны полимикрической структуры кортикальной пластинки в лобно-теменных долях, диспластическая вентрикуломегалия, очаги перивентрикулярной лейкопатии. Учитывая такое



Рис. 1. Пациент 1, девочка, 1,5 года. Множественные дизморфические черты строения и врожденные пороки развития

Fig. 1. Patient 1, girl, 1.5 years. Multiple dysmorphic structural features and congenital malformations

сочетание клинических признаков, для уточнения диагноза проведен хромосомный микроматричный анализ, в результате которого выявлена микродупликация участка длинного плеча хромосомы 8q24.11 размером 947368 п. н. В базе данных ISCA (International Standards for Cytogenomic Arrays) и DECIPHER (Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources) данная дупликация не описана, но она и не индексирована в базе данных нормальных вариантов DGV. Микродупликация в этом регионе 8q22.1-q24.3, но гораздо большего размера, была описана у больного с двухсторонней расщелиной губы и нёба [8]. Для уточнения патогенности выявленной дупликации и ее происхождения проведено обследование родителей, в результате которого у матери ребенка также выявлена микродупликация участка длинного плеча см. выше (14-я хромосома и др.), размер которой превышал таковой у ребенка на 26786 п. н. Отсутствие клинических проявлений у матери ребенка, носительницы микродупликации, с большой долей вероятности свидетельствовало против ее патогенности. В связи с этим для уточнения диагноза проведено полное секвенирование экзона, в результате которого обнаружена гетерозиготная миссенс-мутация с.1703C>G (p.Pro568Arg) NM_001193416 в 15-м экзоне гена *DDX3X*, ответственным за возникновение умственной отсталости 102-го типа.



Рис. 2. Пациент 2, девочка, 5 лет. Лицевые дизморфии
Fig. 2. Patient 2, girl, 5 years old. Facial dysmorphies

Наличие данной мутации у пробанда подтверждено секвенированием по Сэнгеру. У родителей мутаций не выявлено, следовательно, она возникла *de novo*. Данная нуклеотидная замена не была описана как патогенная, однако ранее в том же аминокислотном остатке описан патогенный вариант *p.Pro568Ser* у больного мужского пола [9] и *p.Pro568Leu* у больной женского пола [1]. К сожалению, авторам не удалось установить происхождение мутации: *de novo* или унаследованной.

Пациент 2. Девочка в возрасте 5 лет осмотрена по поводу уточнения диагноза в связи с задержкой психоречевого развития. Ребенок единственный в семье. Родилась от молодых, здоровых родителей, не связанных кровным родством. Беременность протекала на фоне слабого шевеления плода. Родилась в срок, путем кесарева сечения, проведенного в связи с наличием тазового предлежания плода и узкого таза у матери. Масса тела при рождении 2950 г, рост — 48 см. Закричала сразу. По Апгар оценена в 8/9 баллов. Ранее моторное развитие протекало с умеренной задержкой, психоречевое — с выраженной задержкой. Голову держала с 3 мес, самостоятельно сидела с 11 мес, ходила с 1 года 4 мес.

При осмотре в 4-летнем возрасте выявлена задержка физического развития. Масса тела — 15 кг, рост — 96 см, окружность головы — 49 см. Отмечены не резко выявленные лицевые дизморфии: синофриз, короткий, вздернутый нос, короткий филтр, в области правого уха кожный вырост на ножке (рис. 2). Гипертрихоз на шее и верхней трети спины. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Говорит несколько слов, фразовой речи нет. Навыки поддержания опрятности и самообслуживания сформированы не полностью. Выполняет несколько простых инструкций. Кариотип — 46, XX, нормальный

женский. При проведении полного секвенирования экзона обнаружена ранее не описанная мутация в гене *DDX3X* с.113A>G (*p.Tyr38Cys*) NM_001193416 в гетерозиготном состоянии. При обследовании родителей мутации в данном гене не выявлено, следовательно, она возникла *de novo*. При исследовании паттерна метилирования области повторов CAG в экзоне 1-го гена *AR* в клетках крови выявлена несбалансированная инактивация X-хромосомы 11 %:89 %.

Обсуждение

К настоящему времени идентифицировано более 100 генетических вариантов несиндромальной умственной отсталости. Описаны формы с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным и сцепленным с X-хромосомой типами наследования. Одним из редких вариантов с X-сцепленных вариантов является умственная отсталость 102-го типа, обусловленная мутациями в гене *DDX3X*. Несмотря на то, что ген, ответственный за возникновение заболевания, локализован на X-хромосоме, основное количество описанных к настоящему времени больных — женского пола. Существуют описания лишь нескольких больных мальчиков с мутациями в гене *DDX3X*, возникшими *de novo* [9]. Показано, что появление клинических симптомов у женщин-гетерозиготных носительниц мутации обусловлено несбалансированной лайонизацией, в результате которой неактивной становится X-хромосома, не несущая мутантный ген. Возникновение этого патогенетического механизма умственной отсталости 102-го типа обусловлено тем, что одной из ключевых функций белкового продукта гена является обеспечение процесса инактивации X-хромосомы. Клинические проявления заболевания характеризуются сочетанием интеллектуального дефицита, микроцефалии, снижением мышечного тонуса и двигательными расстройствами. У части больных выявлены нарушения поведения в виде гиперактивности, приступов агрессии, аутизма. В единичных случаях отмечено снижение слуха и зрения. Дизморфические черты строения возникают редко и не являются специфичными.

У всех больных женского пола причиной заболевания являлась вновь возникшая мутация в гене *DDX3X* половой клетки одного из родителей. В противоположность этому у немногочисленных больных мужского пола мутация в гене была унаследована от матерей — здоровых гетерозиготных носительниц [1]. Учитывая, что все мутации, выявленные у больных мужского пола, являлись миссенс-заменами, G. Kellaris и соавт. предположили существование мягких мутаций, приводящих к ограничению, но не прекращению функций белка [10]. К настоящему времени выявлено 90 мутаций в гене *DDX3X*, 57 из которых миссенс-замены, 9 — мутации сайта сплайсинга, 12 — малые делеции, 12 — инсерции. Большинство выявленных к настоящему времени миссенс-мутаций локализованы в АТФ-связывающем сайте

и С-концевых доменах геликазы, что свидетельствует о важности центрального геликазного ядра в ферментативной функции белка. Такое соотношение типов мутаций позволило высказать предположение о том, что основным патогенетическим механизмом возникновения умственной отсталости 102-го типа у лиц женского пола является гаплонедостаточность [11]. Нами выявлены две ранее не описанные мутации в гене *DDX3X*, локализованные в геликазном домене и N-концевом участке белка у девочек с умственной отсталостью. По совокупности критериев оценки патогенности (PVS1, PM2, PP1, PP2, PP3) данные варианты относятся к категории вероятно патогенных. Выявленная у одной из пациенток дупликация является, вероятно, безвредной, так как была унаследована от клинически здоровой матери.

К настоящему времени не получено четких данных о наличии корреляции между типом и локализацией мутации и особенностью фенотипических проявлений у больных с умственной отсталостью 102-го типа. Однако поиск таких корреляций может иметь значение для прогнозирования характера течения заболевания. У наблюдаемых нами обоих больных с миссенс-мутациями различной локализации в гене *DDX3X* выявлены значимые различия в тяжести клинических проявлений. Так, у первой пациентки с более тяжелой клинической картиной аминокислотная замена локализована в функционально значимом геликазном домене белка, в то время как у второй пациентки с умеренным интеллектуальным дефицитом мутация располагалась в N-концевом участке белка. Однако клинические проявления варьируют также в пределах одного аминокислотного остатка. Так, среди описанных в литературе ранее вариантов нуклеотидной последовательности p.Pro568Leu [1], p.Pro568Ser [9] и p.Pro568Arg, клиническая картина сходна по тяжести в первом и третьем случае соответственно, во втором случае больным яв-

ляется мальчик, что говорит о менее значительном нарушении функции белка. Это можно объяснить тем, что лейцин и аргинин являются крупными разветвленными аминокислотами и, заменяя в белке самую маленькую аминокислоту пролин, могут нарушать конформацию геликазного домена, которая и приводит к потере функции белка. Серин, также как и пролин, является маленькой аминокислотой, поэтому может лишь частично снижать белковую функцию, не приводя к летальному исходу у лиц мужского пола.

Заключение

Умственная отсталость 102-го типа, обусловленная мутациями в гене *DDX3X*, — редкий генетический вариант с X-сцепленным типом наследования, характеризующийся преимущественным поражением лиц женского пола. Появление симптомов заболевания у женщин-гетерозиготных носительниц мутации в гене обусловлено наличием несбалансированной лайонизации X-хромосомы, в осуществлении которой участвует белковый продукт гена *DDX3X*. Показано, что единичные больные мужского пола с клиническими проявлениями заболевания унаследовали мутации от своих здоровых матерей — гетерозиготных носительниц, в то время как у всех пораженных женщин мутации в гене возникли *de novo*.

Нами описаны клинко-генетические характеристики двух больных с мутациями с.113A>G (p.Tyr38Cys) и с.1703C>G (p.Pro568Arg) в гетерозиготном состоянии в гене *DDX3X*, нарушающими аминокислотную последовательность различных белковых регионов, с различной тяжестью клинических проявлений. Полученные результаты могут свидетельствовать в пользу существования зависимости выраженности фенотипа от локализации и характера мутаций в гене и обуславливают актуальность проведения дальнейших исследований, направленных на поиск клинко-генетических корреляций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Blok L.S., Madsen E., Juusola J. et al. Mutations in *DDX3X* are a common cause of unexplained intellectual disability with gender-specific effects on wnt signaling. *American Journal of Human Genetics* 2015;97:343–52. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.07.004. PMID: 26235985.
2. Hu H., Haas S.A., Chelly J. et al. X-exome sequencing of 405 unresolved families identifies seven novel intellectual disability genes. *Mol Psychiatry* 2016;21(1): 133–48. DOI: 10.1038/mp.2014.193. PMID: 25644381.
3. Maulik, P.K., Mascarenhas, M.N., Mathers, C.D. et al. Prevalence of intellectual disability: A meta-analysis of population-based studies. *Research in Developmental Disabilities* 2011;32(2):419–36. DOI: 10.1016/j.ridd.2010.12.018.
4. Wang X., Posey J.E., Rosenfeld J.A. et al. Phenotypic expansion in *DDX3X* — a common cause of intellectual disability in females. *Annals of Clinical Translational Neurology* 2018;5(10):1277–85. DOI: 10.1002/acn3.622. PMID: 30349862.
5. Abdelhaleem M. RNA helicases: Regulators of differentiation. *Clinical Biochemistry* 2005;38(6):499–503. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2005.01.010. PMID: 15885226.
6. Garbelli A., Radi M., Falchi F. et al. Targeting the human DEAD-box polypeptide 3 (*DDX3*) RNA helicase as a novel strategy to inhibit viral replication. *Curr Med Chem* 2011;18(20):3015–27. DOI: 10.2174/092986711796391688. PMID: 21651478.
7. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика 2019;18(2):3–23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23. [Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B. et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel

- sequencing variants (update 2018, version 2). Meditsinskaya genetika = Medical genetic 2019;18(2):3–24. (In Russ.).
8. Rezek R.F., Abbas A.A., Mazzeu J.F. et al. A rare interstitial duplication of 8q22.1-q24.3 associated with syndromic bilateral cleft lip/palate. Case Rep Dent 2014;2014:730375. DOI: 10.1155/2014/730375. PMID: 25506438.
 9. Nicola P., Blackburn P., Rasmussen K. *De novo* DDX3X missense variants in males appear viable and contribute to syndromic intellectual disability. Am J Med Genet 2019;179(4):570–8. DOI: 10.1002/ajmg.a.61061. PMID: 30734472.
 10. Kellaris G., Khan K., Baig S.M. A hypomorphic inherited pathogenic variant in DDX3X causes male intellectual disability with additional neurodevelopmental and neurodegenerative features. Human Genomics 2018;12(1):11. DOI: 10.1186/s40246-018-0141-y. PMID: 29490693.
 11. Morleo M., Franco B. Dosage compensation of the mammalian X chromosome influences the phenotypic variability of X-linked dominant male-lethal disorders. J Med Genet 2008;45:401–8. DOI: 10.1136/jmg.2008.058305. PMID: 18463129.

Вклад авторов

Е.Л. Дадали: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 Т.В. Маркова: описание клинико-генетических характеристик больных;
 О.А. Левченко: проведение секвенирования экзома и биоинформатического анализа полученных данных;
 Е.Л. Чухрова, О.А. Щагина: проведение секвенирования по Сэнгеру и анализ полученных данных.

Authors' contributions

E.L. Dadali: development of research design, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript;
 T.V. Markova: description of the clinical and genetic characteristics of patients;
 O.A. Levchenko: exome sequencing and bioinformatics analysis of the data;
 E.L. Chukrova, O.A. Shchagina: Sanger sequencing and data analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Л. Дадали / E.L. Dadali: <http://orcid.org/0000-0001-5602-2805>
 Т.В. Маркова / T.V. Markova: <http://orcid.org/0000-0002-2672-6294>
 О.А. Левченко / O.A. Levchenko: <http://orcid.org/0000-0001-9465-4213>
 Е.Л. Чухрова / E.L. Chukrova: <http://orcid.org/0000-0002-5474-4713>
 О.А. Щагина / O.A. Shchagina: <http://orcid.org/0000-0003-4905-1303>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России на выполнение научно-исследовательской работы (НИР) в 2020 г.

Financing. The work was performed as part of the state task of the Ministry of Defense and Science of Russia to carry out research work (R&D) in 2020.

Статья поступила: 19.09.2019. **Принята к публикации:** 21.03.2020.

Article submitted: 19.09.2019. **Accepted for publication:** 21.03.2020.