

DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-48-53



Клинико-генетические характеристики первого российского пациента с синдромом черепно-лицевых дисморфий-глухоты-аномалий верхних конечностей, обусловленным мутацией в гене *PAX3*

Т.В. Маркова¹, В.В. Мавлюкеева¹, Б.Г. Гинзбург², О.А. Шагина¹, С.С. Никитин¹, Е.Л. Дадали¹¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;²Медицинский институт ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского»; Россия, 248023 Калуга, ул. Степана Разина, 26**Контакты:** Татьяна Владимировна Маркова markova@med-gen.ru

Синдром черепно-лицевых дисморфий-глухоты-аномалий верхних конечностей – редкий аутосомно-доминантный синдром, обусловленный вариантами в гене *PAX3*. В отличие от 2 основных нозологических форм – синдрома Ваарденбурга 1-го и 3-го типов, обусловленных вариантами в данном гене, для синдрома черепно-лицевых дисморфий-глухоты-аномалий верхних конечностей не характерно наличие гипопигментации волос и гетерохромии радужки, при этом отмечаются врожденные контрактуры лучезапястных и межфаланговых суставов кистей. В литературе имеется описание 3 пациентов из одной семьи с синдромом, обусловленным вариантом с.141C>G(p.Asn47Lys) в гене *PAX3*.

Цель работы – представить клинико-генетические характеристики первого российского пациента с синдромом черепно-лицевых дисморфий-глухоты-аномалий верхних конечностей.

Молекулярно-генетический анализ у пробанда в возрасте 1 год 10 мес с фенотипическими признаками синдрома черепно-лицевых дисморфий-глухоты-аномалий верхних конечностей проведен методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру всей кодирующей последовательности гена *PAX3*. Генотипирование родителей также осуществляли методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. Секвенирование проводили на приборе ABIPrism3500xI (Applied Biosystems) в соответствии с протоколом фирмы-производителя, последовательности праймеров были подобраны согласно референсной последовательности целевых участков гена *PAX3* (NM_181459.4). У российского пробанда в возрасте 1 год 10 мес фенотипические характеристики синдрома черепно-лицевых дисморфий-глухоты-аномалий верхних конечностей не отличались от таковых у больных членов семьи, представленных в литературе. Молекулярно-генетическое исследование выявило гетерозиготный вариант с.141C>G(p.Asn47Lys) в гене *PAX3* у представленного пациента.

На основании анализа особенностей фенотипа наблюдаемого нами пациента и единственного семейного случая синдрома черепно-лицевых дисморфий-глухоты-аномалий верхних конечностей, представленного в литературе, обусловленного вариантом с.141C>G(p.Asn47Lys) в гене *PAX3*, обозначен спектр клинических симптомов этой нозологической формы.

Ключевые слова: синдром черепно-лицевых дисморфий-глухоты-аномалий верхних конечностей, ген *PAX3*

Для цитирования: Маркова Т.В., Мавлюкеева В.В., Гинзбург Б.Г. и др. Клинико-генетические характеристики первого российского пациента с синдромом черепно-лицевых дисморфий-глухоты-аномалий верхних конечностей, обусловленным мутацией в гене *PAX3*. Нервно-мышечные болезни 2023;13(3):48–53. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-48-53

Clinical and genetic characteristics of the first Russian patient with a syndrome of craniofacial dysmorphia-deafness-anomalies of the upper limbs, caused by a mutation in the *PAX3* gene

T.V. Markova¹, V.V. Mavlyukeeva¹, B.G. Ginzburg², O.A. Shchagina¹, S.S. Nikitin¹, E.L. Dadali¹¹N.P. Bochkov Medical Genetic Research Center; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;²Medical Institute of the Kaluga State University named after K.E. Tsiolkovsky; 26 Stepana Razina St., Kaluga 248023, Russia**Contacts:** Tatyana Vladimirovna Markova markova@med-gen.ru

Craniofacial dysmorphia-deafness-anomalies of the upper limbs is a rare autosomal dominant syndrome caused by variants in the *PAX3* gene. In contrast to the two main nosological forms – Waardenburg syndrome types 1 and 3, caused by variants

in this gene, the syndrome of craniofacial dysmorphias-deafness-anomalies of the upper limbs is not characterized by the presence of hair hypopigmentation and heterochromia of the iris, while congenital contractures of the wrist and interphalangeal joints of the hands. There is a description in the literature of three patients from the same family with a syndrome caused by the c.141C>G(p.Asn47Lys) variant in the *PAX3* gene.

Aim of the work is to present the clinical and genetic characteristics of the first Russian patient with the syndrome of craniofacial dysmorphia-deafness-anomalies of the upper extremities.

Molecular genetic analysis of a 1-year and 10-month-old proband with phenotypic signs of the syndrome of craniofacial dysmorphia-deafness-anomalies of the upper limbs was carried out by direct automatic Sanger sequencing of the entire coding sequence of the *PAX3* gene. Genotyping of parents was carried out by direct automatic sequencing according to Sanger. Sequencing was carried out on an ABIPrism3500xI instrument (Applied Biosystems) in accordance with the manufacturer's protocol; primer sequences were selected according to the reference sequence of the target regions of the *PAX3* gene (NM_181459.4).

In Russian proband 1 year 10 months-old, the phenotypic characteristics of the syndrome of craniofacial dysmorphia-deafness-anomalies of the upper limbs did not differ from the description of sick family members presented in the literature. A molecular genetic study revealed a heterozygous variant c.141C>G(p.Asn47Lys) in the *PAX3* gene in the presented patient.

Keywords: syndrome of craniofacial dysmorphias-deafness-anomalies of the upper extremities, *PAX3* gene

For citation: Markova T.V., Mavlyukeeva V.V., Ginzburg B.G. et al. Clinical and genetic characteristics of the first Russian patient with a syndrome of craniofacial dysmorphia-deafness-anomalies of the upper limbs, caused by a mutation in the *PAX3* gene. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(3):48–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-48-53

Синдром черепно-лицевых дисморфий-глухоты-аномалий верхних конечностей (ЧЛГА) (OMIM: 122880) — редкий аутосомно-доминантный синдром, обусловленный вариантами в гене *PAX3*, картированном на хромосоме 2q36.1. Впервые синдром был описан A. Sommer и соавт. в 1983 г. у матери и ее новорожденной дочери с сочетанием специфических дисморфических черт строения лица, нейросенсорной тугоухости, врожденных контрактур лучезапястных суставов и III, IV и V межфаланговых суставов кистей [1, 2]. Лицевые дисморфии имели значительное сходство с таковыми при синдроме Ваарденбурга (СВ) и характеризовались уплощенным профилем, гипоплазией спинки и крыльев носа, глазным гипертелоризмом, дистопией внутреннего угла глаз, короткими глазными щелями с антимонголоидным разрезом. Несмотря на то, что, в отличие от СВ, у наблюдаемых пациентов не было выявлено гипопигментации волос и радужки, но отмечалось наличие нехарактерных для этого синдрома врожденных контрактур в лучезапястных и межфаланговых суставах, J.H.Jr. Asher и соавт. предприняли попытку поиска вариантов в гене *PAX3*, ответственном за возникновение более чем 80 % случаев СВ 1-го типа. В результате проведенного исследования была идентифицирована миссенс-замена c.141C>G(p.Asn47Lys) в экзоне 2 гена *PAX3* [3].

Сообщалось только о 2 случаях синдрома ЧЛГА, включая первое описание у 3 членов одной семьи с идентифицированной причиной болезни в гене *PAX3*, а также еще 1 похожий случай у пациентки с характерными чертами лица и аномалией костей черепа, нейросенсорной тугоухостью и сгибательными контрактурами II–V пальцев кистей, описанный A. Gad и соавт. в 2008 г., молекулярную этиологию которого установить не удалось [4].

Ген *PAX3* локализован на хромосоме 2q36.1 и является одним из членов семейства 9 генов *PAX*, кодирующих ДНК-связывающие факторы транскрипции. Белок *PAX3* экспрессируется в ранний эмбриональный период и играет ключевую роль в формировании скелетных мышц и производных нервного гребня, в том числе меланоцитов и глиальных клеток внутреннего уха [5, 6]. Таким образом, нарушение функционирования этого белка может приводить к возникновению болезней, характеризующихся сочетанием черепно-лицевых дисморфий, тугоухости и врожденных контрактур суставов, обусловленных нарушением формирования мышц конечностей. Учитывая редкость синдрома ЧЛГА, описание вновь выявленных случаев способствует оптимизации его диагностики и повышению эффективности медико-генетического консультирования отягощенных семей.

Цель работы — представить клинико-генетические характеристики первого российского пациента с синдромом ЧЛГА в сопоставлении со случаями, описанными в литературе.

Проведено комплексное обследование пробанда мужского пола в возрасте 1 года 10 мес с фенотипическими признаками синдрома ЧЛГА. Для уточнения диагноза использовали генеалогический анализ, клиническое обследование, неврологический осмотр по стандартной методике с оценкой психоэмоциональной сферы, анализ данных аудиологического обследования и рентгенографии черепа, молекулярно-генетическое подтверждение диагноза. Молекулярно-генетический анализ включал поиск мутаций в гене *PAX3* у пробанда методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру всей кодирующей последовательности гена *PAX3* (NM_181459.4). Генотипирование родителей

также осуществляли методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. Секвенирование проводили на приборе ABIPrism3500xI (Applied Biosystems) в соответствии с протоколом фирмы-производителя, последовательности праймеров были подобраны согласно референсной последовательности целевых участков гена *PAX3* (NM_181459.4).

Клинический случай

Пробанд — мальчик в возрасте 1 года 10 мес, обследован в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России по поводу жалоб родителей на задержку у него речи, глухоту, слезотечение, узкие носовые ходы и гипоплазию носа, а также узкие плечи, контрактуры II–IV пальцев кистей и лучезапястных суставов. Из анамнеза известно, что настоящая беременность первая, наступила в результате экстракорпорального оплодотворения по причине первичного бесплодия у матери, от неродственного брака родителей, лакцев по национальности, проживающих в Республике Дагестан. При плановом ультразвуковом исследовании плода на сроке 12 нед беременности обнаружена гипоплазия костей носа, в связи с чем было проведено неинвазивное пренатальное исследование хромосом плода в крови матери, которое не выявило патологии. Ребенок родился от 1-х самостоятельных родов на 39-й неделе, масса тела при рождении — 3770 г, длина тела — 54 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов; выписан из роддома на 6-е сутки жизни. С рождения выявлены гипоплазия мышц верхнего плечевого пояса, сгибательные контрактуры II–IV пальцев кистей и лучезапястных суставов, а также уплощенный профиль лица, маленький корень носа с гипоплазией его крыльев и дакриоцистит. Это послужило поводом для исследования кариотипа ребенка, который оказался нормальным, мужским: 46,XY, после

чего был проведен хромосомный микроматричный анализ экзонного уровня, который также не выявил хромосомного дисбаланса. В возрасте 1 года 6 мес при рентгенографии черепа и придаточных пазух носа обнаружена гипоплазия/аплазия спинки носа и гайморовых пазух (рис. 1).

Темпы раннего моторного развития младенца соответствовали норме: голову начал держать с 1 мес, сидеть и ползать — с 10 мес, ходить — с 1 года 1 мес. Речевое развитие протекало с задержкой: к 1-му году жизни ребенок не лепетал и не произносил отдельных звуков. В возрасте 1 года 6 мес полное аудиологическое обследование установило, что звуковая вызванная отоакустическая эмиссия не регистрировалась с 2 сторон, коротколатентные слуховые вызванные потенциалы и результаты ASSR-исследования слуха соответствовали двусторонней нейросенсорной тугоухости IV степени, порогу глухоты. Это явилось основанием для коррекции слуха у ребенка бинауральным слухопротезированием заушными цифровыми сверхмощными аппаратами, показанием для проведения кохлеарной имплантации. Для уточнения диагноза пациент был направлен на консультацию к врачу-генетику в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России.

При осмотре пробанда в возрасте 1 года 10 мес: рост — 90 см (1,30 SD), масса тела — 11 кг (–1,06 SD), окружность головы — 46,5 см (–1,11 SD). В фенотипе обращало на себя внимание сочетание дисморфических черт строения лица (рис. 2) с изменениями в верхних конечностях (рис. 3, 4).

На основании анамнеза, данных осмотра и результатов инструментальных методов исследования у пробанда первоначально заподозрена синдромальная форма артрогрипоза, но после сопоставления особенностей фенотипа пациента с известным СВ был предположен один из его вариантов — синдром ЧЛГА. Для подтвер-



Рис. 1. Рентгенограммы черепа и придаточных пазух носа. Гипоплазия/аплазия спинки носа и гайморовых пазух

Fig. 1. X-rays of the skull and paranasal sinuses. Hypoplasia/aplasia of the back of the nose and maxillary sinuses



Рис. 2. Фотографии пробанда в возрасте 1 года 10 мес: а — внешний вид пробанда; б — дисморфические черты лица: глазной гипертелоризм, эпикант, антимонголоидный разрез глазных щелей, широкий корень носа и гипоплазия крыльев носа, узкие носовые ходы, разрежение латерального края бровей, тонкие губы

Fig. 2. Photos of the proband at the age of 1 year 10 months: а — appearance of the proband; б — dysmorphic facial features: ocular hypertelorism, epicanthus, antimongoloid incision of the palpebral fissures, wide root of the nose, hypoplasia of the wings of the nose, narrow nasal passages, sparse lateral edges of the eyebrows, thin lips



Рис. 3. Ульнарная девиация кистей, контрактуры II–IV пальцев
Fig. 3. Ulnar deviation of the hands, contractures of II–IV fingers



Рис. 4. Гипоплазия мышц кистей
Fig. 4. Muscular hypoplasia of the hands

ждения диагноза проведен поиск мутаций в гене *PAX3*. В результате прямого секвенирования кодирующей последовательности (экзоны 1–8) и областей экзон-интронных соединений гена *PAX3* в экзоне 2 был обнаружен ранее описанный у 3 пациентов из одной семьи со сходной клинической симптоматикой гетерозиготный миссенс-вариант с.141C>G(p.Asn47Lys). При исследовании ДНК, выделенной из крови родителей, методом секвенирования по Сэнгеру данный вариант нуклеотидной последовательности не выявлен, что позволяет предполагать его возникновение *de novo*. В результате молекулярно-генетического исследования пациенту был установлен диагноз синдрома ЧЛГА.

К настоящему времени выделяют 3 основные нозологические формы, обусловленные вариантами в гене *PAX3*, клинические проявления которых имеют значительное сходство. Наибольшее количество вариантов приводят к возникновению СВ 1-го типа, характеризующегося специфическими лицевыми дисморфиями, нейросенсорной тугоухостью, гипомиелинизацией волос и гетерохромией радужки. Для СВ 3-го типа, иногда обозначаемого как синдром Клейна–Ваарденбурга, помимо указанных симптомов характерно наличие скелетных аномалий, варьирующих от минимальных контрактур пальцев до гипоплазии верхних конечностей и/или верхнего плечевого пояса [7–9]. Отличительной особенностью синдрома ЧЛГА является отсутствие гипопигментации волос и гетерохромии радужки, в то время как врожденные деформации суставов выражены значительно. Некоторые фенотипические особенности этих 3 нозологических форм могут быть обусловлены разным влиянием патогенных вариантов в гене *PAX3* на функцию его белкового продукта, однако до настоящего времени четких клинко-генетических корреляции обнаружено не было. Ген *PAX3* содержит 10 экзонов и кодирует белок, являющийся членом семейства транскрипционных факторов, который содержит высококонсервативный парный бокс. Белок состоит из N-концевого ДНК-связывающего домена (содержащий парный бокс и гомеодомен) и С-концевого домена активации транскрипции. Он экспрессируется в ядре с 8–9-го дня эмбрионального развития и осуществляет трансактивацию генов-мишеней, белковые продукты которых играют значительную роль в обеспечении развития, выживания, дифференцировки и подвижности клеток скелетных мышц, центральной нервной системы и производных нервного гребня — меланоцитов [6]. В частности, показано, что экспрессия гена происходит в раннем эмбриогенезе в миогенных клетках-предшественниках, которые расслаиваются и мигрируют из сомита в более отдаленные участки миогенеза в дистальных отделах конечностей [10, 11]. Нарушение этого процесса может быть причиной гипоплазии мышц конечностей и формирования врожденных контрактур суставов кистей.

В настоящее время зарегистрировано более 170 вариантов в гене *PAX3*, большинство из которых локализованы во 2–6-м экзонах гена, кодирующих парный бокс и гомеодомен белка [12]. Основное количество вариантов приводит к возникновению СВ 1-го типа. В литературе представлены лишь единичные описания клинико-генетических характеристик СВ 3-го типа и лишь 1 семья с наличием пациентов с типичными проявлениями синдрома ЧЛГА в 2 поколениях. В представленном нами случае, как и в семье, описанной А. Sommer и соавт., молекулярной причиной синдрома ЧЛГА явился один и тот же гетерозиготный вариант в экзоне 2 гена *PAX3*: с.141C>G(р.Asn47Lys). В 1993 г. С.Ф. Hoth и соавт. идентифицировали другую аминокислотную замену в том же 47-м кодоне гена *PAX3* — р.Asn47His у членов семьи в 2 поколениях, описанных ранее в 1992 г. R. Sheffer и J. Zlotogora [8, 13]. Этот гетерозиготный вариант был обнаружен у 2 сибсов обо-его пола, их отца и его сестры, в то время как у их родителей клинических признаков заболевания выявлено не было. У пораженных членов этой семьи был диагностирован синдром Клейна–Ваарденбурга (ОМIM: 148820), однако анализ описанных особенностей их клинических проявлений показал отсутствие у них признаков гипопигментации, характерной для этого синдрома, при наличии специфических дисморфических черт СВ в сочетании с врожденными мышечно-скелетными аномалиями, что более характерно для синдрома ЧЛГА. В литературе представлены описания только нескольких пациентов с клиническими проявлениями синдрома Клейна–Ваарденбурга. Этот синдром чаще всего был обусловлен наличием протяженных делеций, захватывающих ген *PAX3*, или обнаруживался у пациентов с гомозиготными вариантами в гене *PAX3*, которые родились от кровнородственных браков родителей с клиническими проявлениями СВ 1-го типа [14]. Таким образом, нами описан 2-й случай синдрома ЧЛГА, обусловленный вариантом с.141C>G(р.Asn47Lys) в гене *PAX3*. Миграция клеток-предшественников скелетных

мышц является ключевым этапом во время развития мышц конечностей и зависит от активности нескольких генов, включая *PAX3* [15]. С учетом того, что положение аспарагина в 47-м положении белка *PAX3* является высококонсервативным в эволюции, и наличия специфических мышечно-скелетных аномалий при этом синдроме можно предположить, что замена этой аминокислоты оказывает существенное влияние на миграцию предшественников миоцитов в дистальные регионы миогенеза.

В редких случаях сообщалось о наличии СВ 1-го типа у родных сибсов с одинаковой мутацией в гене *PAX3* при ее отсутствии у обоих родителей, что указывает на возможность существования гонадного мозаицизма [16]. Кроме того, наличие гонадного мозаицизма нельзя было исключить и в родословной семьи, описанной R. Sheffer и J. Zlotogora, с наличием варианта р.Asn47Lys у пораженных членов семьи [13]. Этот факт необходимо было учитывать при прогнозе потомства у родителей наблюдаемого нами пробанда. Поскольку в семье использовалась криоконсервация эмбрионов для проведения вспомогательных репродуктивных технологий в будущем, было рекомендовано проведение предимплантационной генетической диагностики.

Таким образом, нами представлено описание первого российского пациента и второго случая в мировой практике с синдромом ЧЛГА, обусловленным вариантом с.141C>G(р.Asn47Lys) в гене *PAX3*. На основании анализа особенностей фенотипа наблюдаемого нами пациента и семейного случая, представленного в литературе, определен спектр клинических симптомов этого синдрома, который включает специфические дисморфические черты строения в виде глазного гипертелоризма, телеканта, гипоплазии корня носа, нейросенсорной тугоухости и врожденных контрактур лучезапястных и межфаланговых суставов. Показано, что гипопигментация волос и гетерохромия радужки, которые наблюдаются при СВ 1-го и 3-го типов, для этой нозологической формы не характерны.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sommer A., Young-Wee T., Frye T. Previously undescribed syndrome of craniofacial, hand anomalies, and sensorineural deafness. *Am J Med Genet* 1983;15(1):71–7. DOI: 10.1002/ajmg.1320150109.
2. Sommer A., Bartholomew D.W. Craniofacial-deafness-hand syndrome revisited. *Am J Med Genet* A2003;123A(1):91–4. DOI: 10.1002/ajmg.a.20501
3. Asher J.H.Jr, Sommer A., Morell R., Friedman T.B. Missense mutation in the paired domain of *PAX3* causes craniofacial-deafness-hand syndrome. *Hum Mutat* 1996;7(1):30–5. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1996)7:1<30::AID-HUMU4>3.0.CO;2-T
4. Gad A., Laurino M., Maravilla K.R. et al. Sensorineural deafness, distinctive facial features, and abnormal cranial bones: a new variant of Waardenburg syndrome? *Am J Med Genet Part A* 2008;146A(14):1880–85. PMID: PMC2533638. DOI: 10.1002/ajmg.a.32402
5. Wang Q., Fang W.H., Krupinski J. et al. *PAX* genes in embryogenesis and oncogenesis. *J Cell Mol Med* 2008;12(6A):2281–94. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00427.x
6. Boudjadi S., Chatterjee B., Sun W. et al. The expression and function of *PAX3* in development and disease. *Gene* 2018;666:145–57. DOI: 10.1016/j.gene.2018.04.087
7. Klein D. Historical background and evidence for dominant inheritance of the Klein–Waardenburg syndrome (type III). *Am J Med Genet* 1983;14(2):231–9. DOI: 10.1002/ajmg.1320140205
8. Hoth C.F., Milunsky A., Lipsky N. et al. Mutations in the paired domain of the human *PAX3* gene cause Klein–Waardenburg

- syndrome (WS-III) as well as Waardenburg syndrome type I (WS-I). *Am J Hum Genet* 1993;52(3):455–62.
9. Barber T.D., Barber M.C., Cloutier T.E., Friedman T.B. *PAX3* gene structure, alternative splicing and evolution. *Gene* 1999;237(2):311–9. DOI: 10.1016/s0378-1119(99)00339-x
 10. Bober E., Brand-Saberi B., Ebensperger C. et al. Initial steps of myogenesis in somites are independent of influence from axial structures. *Development* 1994;120(11):3073–82. DOI: 10.1242/dev.120.11.3073
 11. Buckingham M., Bajard L., Chang T. et al. The formation of skeletal muscle: from somite to limb. *J Anat* 2003;202(1):59–68. PMID: PMC1571050. DOI: 10.1046/j.1469-7580.2003.00139.x
 12. Somashekar P.H., Upadhyai P., Narayanan D.L. et al. Phenotypic diversity and genetic complexity of *PAX3*-related Waardenburg syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2020;182(12):51–2958. DOI: 10.1002/ajmg.a.61893
 13. Sheffer R., Zlotogora J. Autosomal dominant inheritance of Klein–Waardenburg syndrome. *Am J Med Genet* 1992;42(3):320–2. DOI: 10.1002/ajmg.1320420312
 14. Wollnik B., Tükel T., Uygürer O. et al. Homozygous and heterozygous inheritance of *PAX3* mutations causes different types of Waardenburg syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2003;122A(1):42–5. DOI: 10.1002/ajmg.a.20260
 15. Shin J., Watanabe S., Hoelper S. et al. *BRAF* activates *PAX3* to control muscle precursor cell migration during forelimb muscle development. *Elife* 2016;5:e18351. DOI: 10.7554/eLife.18351
 16. Chen K., Zhan Y., Wu X. et al. Germinal mosaicism of *PAX3* mutation caused Waardenburg syndrome type I. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018;104:200–4. DOI: 10.1016/j.ijporl.2017.11.011

Вклад авторов

Т.В. Маркова, С.С. Никитин: разработка дизайна исследования, обзор литературы, сбор и обработка клинического материала, написание статьи;
В.В. Мавлюкеева, Б.Г. Гинзбург: сбор и обработка клинического материала, анализ полученных данных и написание текста статьи;
О.А. Шагина: проведение лабораторной молекулярно-генетической диагностики, анализ результатов исследований и написание статьи;
Е.Л. Дадали: разработка концепции исследования, редактирование статьи.

Authors' contributions

T.V. Markova, S.S. Nikitin: development of study design, literature review, collection and processing of clinical material, writing the article.
V.V. Mavlyukeeva, B.G. Ginzburg: collection and processing of clinical material, analysis of the obtained data and writing the article.
O.A. Shchagina: conducting laboratory molecular genetic diagnostics, analyzing the results of research and writing the article.
E.L. Dadali: development of the research concept, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.В. Маркова / T.V. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>
В.В. Мавлюкеева / V.V. Mavlyukeeva: <https://orcid.org/0009-0000-9224-4181>
О.А. Шагина / O.A. Shchagina: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>
С.С. Никитин / S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>
Б.Г. Гинзбург / B.G. Ginzburg: <https://orcid.org/0000-0001-6042-644X>
Е.Л. Дадали / E.L. Dadali: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Законные представители пациента подписали письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического тестирования образцов крови и разрешение на анонимную публикацию результатов исследования.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The legal representatives of the patient signed written informed consent to conduct molecular genetic testing of blood samples and permission to anonymously publish the results of the study.