

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-78-91>

CC BY 4.0

Задержка моторного, психического и речевого развития и врожденные пороки головного мозга: первое описание синдрома Чжу–Токита–Такенучи–Ким в России

О.Б. Кондакова¹, А.П. Гудкова², С.В. Демьянов¹, Ю.И. Давыдова¹, А.А. Лялина¹, Д.И. Гребенкин¹,
Е.А. Бакович¹, И.В. Канивец¹, Д.С. Демьянов¹, И.С. Жанин¹, А.А. Пушков¹, К.В. Савостьянов¹

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Ольга Борисовна Кондакова kondakova.ob@nczd.ru

Синдром Чжу–Токита–Такенучи–Ким (синдром ZTTK) – редкое наследственное аутосомно-доминантное заболевание из группы ядерных спеклеопатий, характеризующееся задержкой моторного развития, мышечной гипотонией, интеллектуальным дефицитом, лицевыми дизморфиями в сочетании с различными мальформациями головного мозга, аномалиями опорно-двигательного аппарата и патологией органа зрения. В настоящее время в зарубежной литературе описано 87 пациентов с синдромом ZTTK. Синдром обусловлен патогенными вариантами в гене *SON*, расположенном на длинном плече 21-й хромосомы (21q22.11). Большинство патогенных вариантов в гене *SON* представлены нонсенс-мутациями и мутациями со сдвигом рамки считывания. Также описаны миссенс-мутации, делеции участка или всего гена.

Цель работы – проанализировать клиническую картину и результаты молекулярно-генетического исследования пациентов с подтвержденным синдромом ZTTK и сопоставить с данными зарубежной литературы.

Приведено описание 1 мальчика и 2 девочек с синдромом ZTTK в возрасте от 13 до 59 мес, средний возраст – 38 мес. ДНК-диагностика проводилась с использованием методов высокопроизводительного секвенирования. Валидация выявленных вариантов и обследование биологических родителей осуществлялись методом секвенирования по Сэнгеру. В геномах детей выявлено 3 патогенных варианта: с.5753_5756del (p.Val1918Glnfs*87), с.1531del (p.Thr511Glnfs*9) и с.403delG (p.Glu135Asnfs*14), отсутствовавшие в геномах их родителей. Первый патогенный вариант встречается чаще всего, два других описаны впервые. При сравнительном анализе пациентов с использованием данных зарубежной литературы отмечены следующие особенности лицевого фенотипа: антимонолоидный разрез глаз, эпикант, широкое заправшее переносье, крыловидные ноздри, сглаженный фильтр, тонкая верхняя губа и низко расположенные ротированные ушные раковины.

Применение высокопроизводительного секвенирования в качестве теста первой линии для исследования и диагностики синдрома ZTTK целесообразно из-за выраженного клинического полиморфизма.

Ключевые слова: синдром Чжу–Токита–Такенучи–Ким, синдром ZTTK, ген *SON*, врожденные пороки головного мозга, нарушения сплайсинга, ядерные спеклы, спеклеопатии

Для цитирования: Кондакова О.Б., Гудкова А.П., Демьянов С.В. и др. Задержка моторного, психического и речевого развития и врожденные пороки головного мозга: первое описание синдрома Чжу–Токита–Такенучи–Ким в России. Нервно-мышечные болезни 2024;14(2):78–91. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-78-91>

Delayed motor, mental and speech development and congenital brain malformations: the first description of Zhu–Tokita–Takenouchi–Kim syndrome in Russia

O.B. Kondakova¹, A.P. Gudkova², S.V. Demyanov¹, Yu.I. Davydova¹, A.A. Lyalina¹, D.I. Grebenkin¹, E.A. Bakovich¹,
I.V. Kanivets¹, D.S. Demyanov¹, I.S. Zhanin¹, A.A. Pushkov¹, K.V. Savostyanov¹

¹National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2 Lomonosovskiy Prospekt, Moscow 119991, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia

Contacts: Olga Borisovna Kondakova kondakova.ob@nczd.ru

Zhu–Tokita–Takenouchi–Kim syndrome (ZTTK syndrome) is a rare autosomal dominant nuclear speckleopathy characterized by developmental delay, hypotonia, intellectual disability, facial dysmorphism in association with variable brain malformations, musculoskeletal abnormalities and ocular involvement. Currently, 87 cases of ZTTK syndrome have been described worldwide. The syndrome caused by mutations in the *SON* gene, located on the long arm of chromosome 21 (21q22.11). Nonsense and frameshift mutations have been described in the *SON* gene. Missense mutations, partial or whole gene deletions are less common.

The aim of the work is to analyze the clinical picture and molecular genetic results of patients with confirmed ZTTK syndrome and compare them with data from foreign literature.

We observed the one boy and two girls with ZTTK syndrome aged 13 months to 59 months, averaging about 38 months. DNA diagnostic was performed by next generation sequencing. All patients and all parents were confirmed by Sanger sequencing. Three pathogenic variants were identified: c.5753_5756delTTAG (p.Val1918Glufs*87), c.1531del (p.Thr511Glnfs*9) and c.403delG (p.Glu135Asnfs*14). The first one is most common, the other two are novel variants. Most patients had growth, motor and speech delay, seizures, hypotonia, congenital heart defects, urinary tract abnormalities and brain malformations. Comparative analysis of facial features in patients with ZTTK syndrome showed downslanting palpebral fissures, epicanthal folds, broad or depressed nasal bridge, flared nares, smooth philtrum, thin upper lip and low set, rotated ears.

The use of next generation sequencing as a first-line test for research and diagnostic of ZTTK syndrome is advisable due to the pronounced clinical polymorphism.

Keywords: Zhu–Tokita–Takenouchi–Kim syndrome, ZTTK syndrome, *SON* gene, psychomotor development delay, brain malformations, splicing disorders, nuclear speckles, speckleopathies

For citation: Kondakova O.B., Gudkova A.P., Demyanov S.V. et al. Delayed motor, mental and speech development and congenital brain malformations: the first description of Zhu–Tokita–Takenouchi–Kim syndrome in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(2):78–91. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-78-91>

В последние годы благодаря стремительному развитию молекулярно-генетических технологий значительно улучшилась диагностика редких болезней, в том числе моногенных синдромов, сопровождающихся задержкой развития и интеллектуальными нарушениями [1]. Такие пациенты, как правило, наблюдаются педиатрами, неврологами и врачами других специальностей с диагнозом «детский церебральный паралич» или «задержка психоречевого развития». Проведение дифференциальной диагностики в этой группе пациентов затруднено из-за неспецифической клинической картины заболевания, что обосновывает необходимость расширения диагностического поиска с помощью методов высокопроизводительного секвенирования (ВПС).

Синдром Чжу–Токита–Такенучи–Ким (синдром ZTTK) (OMIM: 617140) — редкое наследственное моногенное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленное патогенными вариантами в гене *SON*. Характерными клиническими проявлениями синдрома ZTTK являются выраженная задержка моторного и психоречевого развития, низкий рост, специфические лицевые дизморфии, неврологические проявления и врожденные пороки развития (ВПР) [2]. В настоящее время в зарубежной литературе описано 87 пациентов с подтвержденным диагнозом.

Ген *SON* расположен на длинном плече хромосомы 21 в локусе 21q22.11 и состоит из 12 экзонов, при этом

на экзон 3 приходится около 82 % всей последовательности гена. Схематическое изображение гена приведено на рис. 1. Большинство патогенных нуклеотидных вариантов в гене *SON* представлены мутациями со сдвигом рамки считывания, приводящими к преждевременной терминации трансляции, и нонсенс-мутациями [3]. Образующийся в результате стоп-кодон приводит к разрушению транскрипта путем нонсенс-опосредованного распада, что является причиной гаплонедостаточности белка *SON*. Также в гене *SON* описаны единичные гетерозиготные миссенс-варианты, делеции без сдвига рамки считывания и делеции, охватывающие область всего гена [3]. Таким образом, диагностику синдрома ZTTK целесообразно начинать с методов ВПС.

Белок *SON* экспрессируется во всех тканях и играет решающую роль в нормальном росте и развитии, реализуя свою функцию в составе внутриядерного комплекса сплайсинга. На N-конце белка находится область, состоящая из аминокислотных повторов, C-конец образован богатым аргинином и серином RS-доменом и РНК-связывающим доменом, состоящим из мотива G-patch и двухцепочечного РНК-связывающего мотива (DSRM) (см. рис. 1) [2].

Белки внутри ядра часто сгруппированы в специализированные области, где они выполняют определенные функции. Одной из первых таких идентифицированных структур были маленькие безмембранные

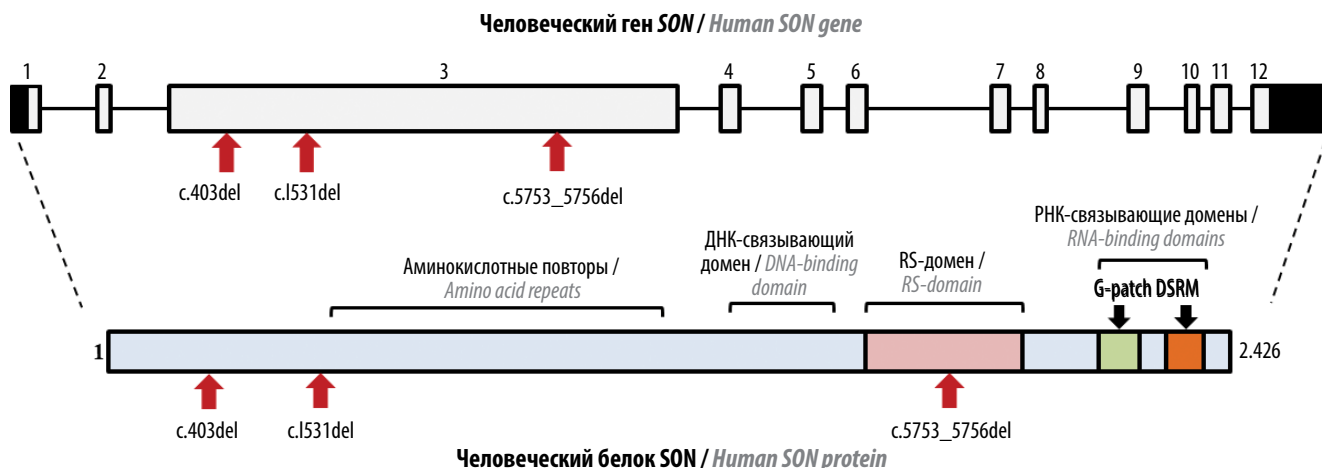


Рис. 1. Схема гена и белка SON

Fig. 1. The scheme of SON gene and its protein

органеллы, называемые ядерными спеклами. Их функция заключается в регуляции транскрипции генов, сплайсинга пре-мРНК, модификации РНК и ядерного экспорта мРНК [4]. Белок SON формирует каркасную структуру, которая удерживает остальные белки ядерных спеклов вместе, предотвращая распад комплекса и их рассредоточение по всему ядру [5]. Заболевание, в основе которых лежат изменения референсной последовательности генов, кодирующих белки ядерных спеклов, в последние годы были выделены в отдельную группу и названы ядерными спеклеопатиями [4]. Помимо синдрома ZTTK, в данную группу вошли 23 заболевания, включая синдромы TARP, TAR, Нагера и др.

Для синдрома ZTTK характерен широкий спектр клинических проявлений. У большинства пациентов отмечается задержка физического развития, причем как в пренатальном, так и в постнатальном периоде. Со стороны нервной системы наблюдается мышечная гипотония, реже — гипертонус мышц, судороги, изменения показателей электроэнцефалограммы, а также ВПР головного мозга. Еще описаны пороки сердечно-сосудистой системы, почек (подковообразная почка и кисты почек), желудочно-кишечного тракта, нарушения зрения и слуха, рецидивирующие средние отиты, нарушения иммунной системы [1, 2].

Мы представляем серию клинических случаев пациентов с синдромом ZTTK, которые находились под нашим наблюдением.

В клинических отделениях и консультативно-диагностическом центре Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей проведено комплексное обследование 3 пациентов (1 мальчика и 2 девочек) с синдромом ZTTK в возрасте от 13 до 59 мес, средний возраст составил 38 мес. Национальность родителей всех обследованных детей: русские. Данные по результатам проведенных лабораторных и инструменталь-

ных исследований взяты из историй болезни. Описания последующего развития детей были сделаны на основе фото- и видеоматериалов, предоставленных родителями, а также личной беседы с ними. Были получены добровольные информированные согласия на участие в исследовании и публикацию фотоматериалов.

Диагноз синдрома ZTTK был подтвержден у всех пациентов методом ВПС и валидирован методом секвенирования по Сэнгеру. В качестве биоматериала была использована ДНК, выделенная из венозной крови.

Пациенту Ч. в лаборатории медицинской геномики Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей было проведено секвенирование полного экзона на платформе NextSeq550 (Illumina, США).

Пациенткам Ш. и К. в лаборатории молекулярной патологии ООО «Геномед» были выполнены секвенирование полного экзона с использованием оборудования DNBSEQ-G400 (MGI, Китай) и секвенирование панели «Большая неврологическая» на платформе NextSeq500 (Illumina, США) соответственно. Обработка данных секвенирования проводилась с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека, постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов и фильтрацию вариантов по качеству, а также аннотацию выявленных вариантов и их приоритизацию с учетом рекомендаций ACMG.

Клинический случай 1

Пациент Ч. находился под нашим наблюдением на протяжении 4 лет с возраста 10 мес до настоящего времени. Диагноз синдрома ZTTK был установлен в возрасте 2 лет 3 мес.

Ребенок впервые поступил в отделение патологии раннего детского возраста Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей в 10 мес с жало-

бами на задержку физического развития, плохой набор массы тела, рецидивирующие пневмонии. Из анамнеза известно, что ребенок от 3-й беременности, протекавшей на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности, синдрома задержки развития плода со II триместра. Роды 3-и, на 39-й неделе, масса тела при рождении 2100 г, длина тела 44 см, окружность головы 32 см, оценка по шкале Апгар — 7/7 баллов. В связи с респираторным дистресс-синдромом получал респираторную поддержку в течение 3 первых суток (СРАР-терапия). После рождения диагностирован вторичный дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) 10 мм. При проведении компьютерной томографии головного мозга выявлены правосторонняя открытая шизэнцефалия, дисгенезия коры по конвексимальной поверхности задних отделов правой лобной и теменных долей, дисгенезия мозолистого тела. Наблюдался кардиологом в ДГКБ им. З.А. Башияевой, постоянно получал терапию по поводу коррекции недостаточности кровообращения. В возрасте 5 мес на фоне правосторонней нижнедолевой пневмонии по данным эхокардиографии (эхоКГ) отмечались увеличение ДМПП до 12 мм, расширение правых отделов сердца, признаки легочной гипертензии, открытый артериальный проток 1,3 мм. Перенес 3 рецидивирующие пневмонии. С рождения наблюдается ортопедом с диагнозом «врожденная левосторонняя косолапость», по поводу которой до 5 мес проводилось этапное гипсование.

При поступлении в отделение состояние средней степени тяжести за счет выраженности признаков дыхательной недостаточности и неврологической симптоматики. При осмотре отмечена задержка физического (рост (66 см) и масса тела (5,6 кг) ниже 3-го перцентиля), моторного (голову удерживает с 3–4 мес, переворачивается самостоятельно со спины на живот с 10 мес, не садится, не ползает, не стоит) развития. В неврологическом статусе: объем активных движений снижен в левой руке и ноге, мышечный тонус повышен слева, сухожильные рефлексы с рук и ног повышены ($S > D$). На осмотр реагирует зрительным и слуховым сосредоточением, улыбкой, гулением, вокализациями, понимает интонацию речи.

При осмотре генетиком отмечены следующие особенности фенотипа: жесткие волосы, высокий лоб, гипертелоризм глаз, антимонолоидный разрез глаз, эпикант, страбизм, широкая уплощенная переносица, нос с открытыми вперед ноздрями, крыловидные ноздри, уплощенный фильтр, тонкая верхняя губа, полная нижняя губа, низко расположенные ротированные крупные ушные раковины, особенности дерматоглифики левой ладони, эквиноварусная установка стопы слева.

Консультация невролога: детский церебральный паралич, левосторонняя спастическая гемиплегия, ВПР головного мозга.

Проведена компьютерная томография аорты: признаки ДМПП, расширения легочного ствола, легочной гипертензии, добавочной левой почечной артерии. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости:

признаки гепатомегалии. Электроэнцефалография: эпилептиформная активность не выявлена.

К моменту повторной госпитализации в отделение патологии раннего детского возраста Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей в 1 год 1 мес сохраняются жалобы на отставание в физическом развитии, низкую прибавку массы тела, рецидивирующие пневмонии. Отмечается положительная динамика со стороны сердечно-сосудистой системы: стабилизация гемодинамики, уменьшение размеров ДМПП до 5,5–6,0 мм, практически нормализовались размеры правых полостей сердца, нет данных, указывающих на легочную гипертензию.

При осмотре: отставание физического развития — рост (70 см) и масса тела (6,4 кг) ниже 3-го перцентиля, отмечаются небольшая одышка с частотой дыхания 30–35 раз в минуту, систолический шум вдоль левого края грудины. Моторное развитие без существенной динамики, ребенок манипулирует в основном правой рукой, в речевом развитии отдельные слоги, игрушками интересуется. Выявлено снижение уровня IgA до 0,12 г/л (норма 0,2–1,0 г/л).

Проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: МР-картина порока развития головного мозга (диспластичный рисунок коры по типу пахикирии—полимикририи височно-теменных отделов ($D > S$); асимметричное расширение боковых желудочков, гипоплазия мозолистого тела). Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг (ВЭМ) в 1 год 1 мес: регистрируется региональная эпилептиформная активность в виде редких одиночных комплексов острая—медленная волна в левой теменной области, амплитудой до 80 мкВ, иногда с вовлечением теменного вертексного региона, по морфологии схожих с паттерном доброкачественных эпилептиформных разрядов детского возраста, редуцированного характера. Ребенок повторно осмотрен генетиком, рекомендовано проведение секвенирования полного экзона.

После курса стационарного лечения у ребенка отмечалась положительная динамика в моторном развитии: в 1 год 1 мес сел самостоятельно и встал на четвереньки. В возрасте 1 года 5 мес проведена операция по поводу врожденной левосторонней косолапости (ахиллотомия слева) в ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова. В 1 год 5 мес ребенок пополз по-пластунски, в 2 года встал у опоры.

В 2 года 3 мес пациент повторно консультирован врачом-генетиком по результатам секвенирования полного экзона: в гене SON (NM_138927.2) выявлен нуклеотидный вариант с.1531del (GRCh37, chr21:34923068del) в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания p.T511Qfs*9. По результатам семейного сегрегационного анализа установлено происхождение выявленного нуклеотидного варианта de novo (рис. 2).

С возраста 3,5 года после курса по коррекции зрения отмечен однократный приступ судорог, пациент находился в реанимации. Назначена противоэпилептическая терапия: вальпроевая кислота (Депакин Хроносфера)

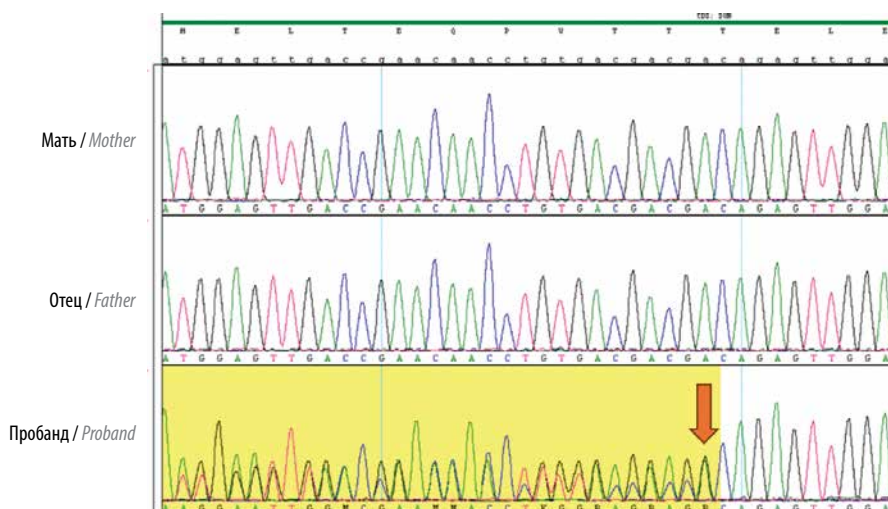


Рис. 2. Секвенограмма экзона 3 гена SON (NM_138927.4), содержащая ранее не описанный нуклеотидный вариант с.1531del, p.T511Qfs*9
Fig. 2. DNA sequencing of the exon 3 SON gene (NM_138927.4), which contains previously not described nucleotide variant c.1531del, p.T511Qfs*9

300 мг/сут за 2 приема. ВЭМ в 4 года 10 мес: эпилептиформная активность не зарегистрирована. В период сна в правой центральной области наблюдается нерегулярное дельта-замедление корковой ритмики.

До возраста 3,5 года ребенок питался протертой пищей. В 4 года дважды за год перенес отит. Осмотр окулиста в 3,5 года: гиперметропия слабой степени, содружественное сходящееся альтернирующее аккомодационное косоглазие. По данным эхоКГ закрытие ДМПП отмечено в 3,5 года.

В настоящее время ребенку 4 года 11 мес. Отмечается положительная динамика в моторном, психоречевом и физическом развитии (рост 95 см, масса тела 13 кг). В 2,5 года пошел с поддержкой за обе руки, с 4 лет — самостоятельно, отмечается укорочение левой ноги на 1 см. С возраста 2,5 года появилось звукоподражание, с 3 лет говорит отдельные слова. Экспрессивная речь с возраста 4,5 года представлена короткой фразой из 2 слов, словарный запас около 100 слов, хорошо понимает обращенную речь, задает простые вопросы. Выделяет любимые игрушки, появились ролевые игры.

Клинический случай 2

Пациентка III. в 4 мес в плановом порядке впервые поступила в отделение стационарозамещающих технологий Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей с жалобами на задержку моторного развития, плохой набор массы тела. В анамнезе: ребенок от 3-й беременности, на 12-й неделе беременности отмечен высокий риск трисомии по 18-й хромосоме (1:300), был проведен неинвазивный пренатальный тест с низкой оценкой риска. С 20-й недели беременности отмечалось слабое шевеление плода, с 30-й недели по данным УЗИ — отставание роста окружности головы на 1 нед от нормы, на 32-й неделе — увеличение раз-

мера бокового желудочка. Роды 3-и, преждевременные (на 36-й неделе), оперативные (путем планового кесарева сечения); масса тела при рождении 2540 г, длина тела 45 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов.

При поступлении в отделение отмечаются дефицит массы тела (масса тела 5 кг (ниже 3-го перцентиль)), рост 60,5 см (50–75-й перцентиль), задержка моторного развития (ребенок при вертикализации голову удерживает, не переворачивается), умеренная диффузная мышечная гипотония, асимметрия свода черепа, привычный наклон головы влево, пупочная грыжа. Эмоциональный и зрительный контакт устанавливает, улыбается, наблюдаются попытки гуления.

При осмотре врачом-генетиком отмечены следующие особенности фенотипа: уплощенное лицо, мелкие черты лица, сглаженные надбровные дуги, монголоидный разрез глаз, короткие глазные щели, крыловидные ноздри, удлиненный фильтр, микростомия, диспластичные, несколько оттопыренные ушные раковины.

Проведена МРТ головного мозга: диспластичные извилины правой лобной доли (уменьшены в размерах и сближены), асимметричная вентрикуломегалия, истончение мозолистого тела. ВЭМ: эпилептиформная активность не зарегистрирована, отмечены региональные замедления (при повторном исследовании в 11 мес не выявлены). Лабораторные исследования крови: снижение уровня IgA до 0,04 г/л (норма 0,2–1,0 г/л) и IgG до 1,9 г/л (норма 2,32–14,11 г/л).

В 4 мес ребенку было проведено секвенирование экзона: в гене SON (NM_138927.4) выявлен ранее описанный патогенный нуклеотидный вариант с.5753_5756delTTAG (chr21:33554981CAGTT>C) (GRCh38) в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания p.Val1918Glufs*87.

При повторной госпитализации в 10 мес сохраняются жалобы на снижение аппетита и низкую прибавку

массы тела (масса тела 6,5 кг — ниже 3-го перцентиля), отмечается положительная динамика в моторном развитии: девочка самостоятельно поворачивается с 5 мес, ползает по-пластунски с 9 мес, при осмотре улыбается, гулит. Мышечная гипотония, функциональное укорочение правой ноги на 0,5 см, изолированное телархе.

Консультация офтальмолога: гиперметропия слабой степени, ангиопатия сетчатки. ЭхоКГ: открытое овальное окно. УЗИ органов брюшной полости и почек: признаки деформации желчного пузыря, удвоение чашечно-лоханочной системы левой почки. Рентгенография тазобедренных суставов: диспластический тип строения крыши вертлужных впадин. В крови абсолютная лимфопения — $3,24 \times 10^9/\text{л}$ (норма $4,0\text{--}13,5 \times 10^9/\text{л}$).

В настоящее время ребенку 1 год 1 мес, сохраняется дефицит массы тела (7 кг), девочка самостоятельно

сидит с 1 года, встает на четвереньки, пытается ползать, речь представлена единичными словами, понимает все бытовые команды, хорошо запоминает. За год перенесла 3 двусторонних катаральных отита.

Клинический случай 3

Пациентка К. впервые была осмотрена врачом-генетиком Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей в возрасте 1 года 1 мес. Родители предъявляли жалобы на задержку роста и отставание в речевом развитии.

Ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза в I триместре. Был проведен расширенный неинвазивный пренатальный тест, патологии не выявлено. Пренатально на сроке 19 нед заподозрен врожденный порок сердца (коарктация аорты, дефект межжелудоч-

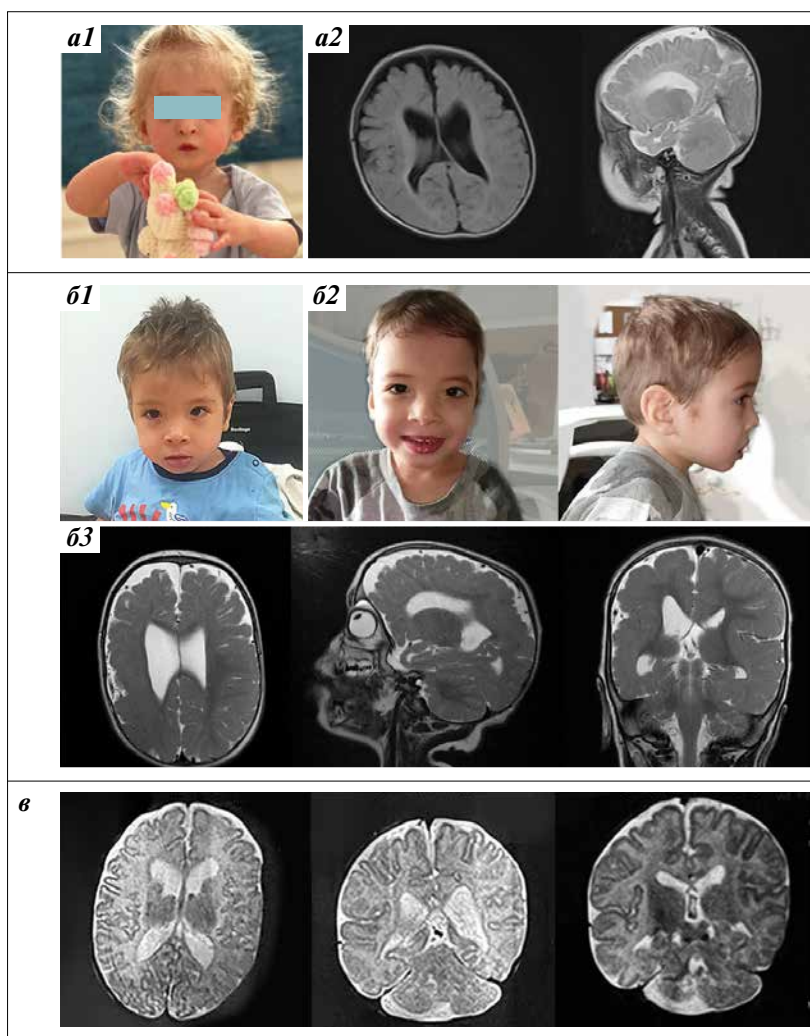


Рис. 3. Фото пациентов и результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга: а1 — фенотип пациентки Ш. в возрасте 1 года 1 мес; а2 — МРТ головного мозга пациентки Ш. Обращают на себя внимание вентрикуломегалия, дисгенез коры и мозолистого тела; б1 — фенотип пациента Ч. в возрасте 2 лет 3 мес; б2 — фенотип пациента Ч. в возрасте 4 лет 10 мес; б3 — МРТ головного мозга пациента Ч. Обращают на себя внимание вентрикуломегалия, дисгенез коры и мозолистого тела; в — МРТ головного мозга пациентки К. Обращает на себя внимание вентрикуломегалия

Fig. 3. Photos of patients and results of brain magnetic resonance imaging (MRI): а1 — phenotype of patient Sh. aged 1 year 1 month; а2 — brain MRI of patient Sh. Ventriculomegaly, dysgenesis of the cortex, and corpus callosum are noteworthy; б1 — phenotype of patient Ch. aged 2 years 3 months; б2 — phenotype of patient Ch. aged 4 years 10 months; б3 — brain MRI of patient Ch. Ventriculomegaly, dysgenesis of the cortex, and corpus callosum are noteworthy; в — brain MRI of patient K. Ventriculomegaly is noteworthy

ковой перегородки). Роды 1-е, срочные, оперативные (путем кесарева сечения); масса тела при рождении 2340 г, оценка по шкале Апгар — 5/8 баллов. При рождении выявлены дефект межжелудочковой перегородки (закрылся в первые месяцы), признаки коарктации аорты (скорректированы к 1 году). На 1-м году отмечались мышечный гипертонус, кривошея. УЗИ почек: удвоение чашечно-лоханочной системы справа. Отмечалась задержка моторного развития: голову держит с 2,5 мес, после курса реабилитации стал переворачиваться с 8 мес, садится самостоятельно с 1 года, пытается стоять у опоры. Психоречевое развитие на момент осмотра: гулит, узнает близких, улыбается.

В возрасте 1 мес проведена МРТ головного мозга: признаки двусторонних субарахноидальных и петехиальных паренхиматозных кровоизлияний, вентрикуломегалия, расширение субарахноидальных пространств задней черепной ямки слева.

При осмотре отмечалась задержка физического развития: рост (69 см) и масса тела (6680 г) ниже 3-го перцентиля, окружность головы 44 см. Особенности фенотипа: уплощенное асимметричное лицо, высокий лоб, эпикант, глубоко посаженные глаза, антимонголоидный разрез глаз, сглаженный фильтр, тонкая верхняя губа, низко расположенные ротированные диспластичные ушные раковины, высокое небо.

В 11 мес пациентке проведена молекулярно-генетическая диагностика: в гене *SON* (NM_138927.4) выявлен нуклеотидный вариант с.403delG (chr21:33549633AG>A) в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания p.Glu135Asnfs*14.

С года проводится очковая коррекция гиперметропии, отмечается положительная динамика в моторном и речевом развитии: ребенок ползает на четвереньках с 1 года 2 мес, стоит у опоры с 1,5 года, ходит самостоятельно с 1 года 10 мес, звукоподражание и отдельные слова появились к 2 годам, отмечалась дизартрия.

В настоящее время девочке 3 года 8 мес, сохраняются плохой набор массы тела (масса тела 11 кг) и задержка речевого развития, речь представлена простыми предложениями, в активном словаре около 80–100 слов, понимание обращенной речи на бытовом уровне хорошее, выполняет простые команды, знает стихи, песни. ЭхоКГ: функционирующее открытое овальное окно.

Фотографии пациентов и результаты МРТ головного мозга представлены на рис. 3.

У всех обследованных пациентов клиническая картина и лицевые дизморфии являлись характерными для синдрома ZTTK. У 2 пациентов в гене *SON* обнаружены варианты с.1531del, p.Thr511Glnfs*9 и с.403delG, p.Glu135Asnfs*14 впервые описаны в данной работе. Алгоритмы оценки патогенности расценили эти варианты как патогенные. Сопоставление клинических данных пациентов с характерной симптоматикой синдрома ZTTK позволяет определить обнаруженные мутации как причину заболевания.

Нуклеотидный вариант с.5753_5756del, p.Val1918Glufs*87, выявленный у пациентки Ш. в гене *SON*, был ранее описан в зарубежной литературе. Впервые X. Zhu и соавт. в 2015 г. обнаружили данный вариант у пациентки с задержкой психомоторного развития, судорогами, атрезией кишечника, дефектом межжелудочковой перегородки и лицевыми дизморфиями [6]. Данная делеция расположена в «горячей точке» гена *SON*, в области, кодирующей домен RS, который является одной из основных структур, необходимых для SON-опосредованного сплайсинга. J.H. Kim и соавт. в 2016 г. обобщили полученные ранее независимые данные и выделили синдром ZTTK как отдельную нозологическую единицу [2].

Вариант с.5753_5756del описан у 19 пациентов и является наиболее частым при синдроме ZTTK. Мы провели анализ клинической картины пациентов с этим вариантом и сравнили полученные данные с клинической картиной нашего пациента (табл. 1) [2, 6–13]. Проведенный анализ демонстрирует широкий полиморфизм клинической картины и присутствие всех характерных для заболевания симптомов у пациентов с аналогичным патогенным вариантом. Это подтверждает данные других авторов об отсутствии гено-фенотипических корреляций при синдроме ZTTK. Для всех пациентов характерна задержка психоречевого развития, причем интеллектуальный дефицит варьирует от легкого до тяжелого.

Мы представляем наиболее актуальную и подробную характеристику клинической картины синдрома ZTTK (90 пациентов, включая наших) (табл. 2) [3, 14–20]. Из источников литературы известно, что клиническая картина пациентов с миссенс-мутациями гена *SON* легче (отсутствуют пороки развития), чем у пациентов, имеющих мутации, приводящие к преждевременной терминеции трансляции. Миссенс-варианты чаще всего обнаруживаются в ДНК-связывающем регионе, который участвует в регуляции транскрипции генов, и, вероятно, не нарушают процессинг пре-мРНК [11, 21].

У всех пациентов с синдромом ZTTK наблюдалась задержка моторного и психоречевого развития. К наиболее частым симптомам можно отнести низкий рост (62 %), изменения по данным МРТ (78 %), мышечную гипотонию (65 %), судороги (52 %), нарушения зрения (50 %), особенности скелетно-мышечной системы (52 %), трудности вскармливания (48 %). У 1/4 пациентов отмечаются пороки сердца (как правило, дефекты перегородок). Следует подчеркнуть, что у всех наших пациентов преобладало отставание в показателях массы тела по сравнению с показателями роста.

Стигмы дизэмбриогенеза у большинства пациентов представлены асимметрией лица, антимонголоидным разрезом глаз, эпикантом, широким переносом, коротким фильтром, тонкой верхней губой, низкорасположенными ротированными ушными раковинами.

Таблица 1. Характеристика пациентки Ш., 1 год 1 мес, в сравнении с данными, представленными в литературе (вариант с.5753_5756del, р.Val1918Glufs*87 в гене SON)
Table 1. Comparative characteristics of patient Sh., 1 year 1 month, with data presented in the literature (variant с.5753_5756del, р. Val1918Glufs*87 in the SON gene)

№ пациен-та/ис-точник Patient No./source	Степень задерж-ки психоречево-го развития Level of speech delay and intellec-tual disability	Судороги Seizures	Гипотония Hypotonia	Магнитно-резонансная томо-графия головного мозга Brain magnetic resonance imaging	Нарушения зрения Visual impairment	Низкий рост/масса тела Low height/weight	Особенности фенотипа Phenotype features
1 [6]	Умеренная Moderate	+	Нет данных No data	Вентрикуломегалия, аномалии мозолистого тела, коры Ventriculomegaly, cortex and corpus callosum anomalies	Нет данных No data	Нет данных No data	Макроцефалия Macrocephaly
2 [7]	Тяжелая Severe	–	+	Норма Normal	–	+ / +	Выступающий лоб, эпикант, плоская переносица Prominent forehead, epicanthus, flat nose bridge
3 [8]	Тяжелая Severe	+	+	Корковая атрофия, тонкое мозолистое тело Cortical atrophy, thin corpus callosum	+	+ / +	Выступающий лоб, эпикант, тонкая верхняя губа, сглаженный фильтр rominent forehead, epicanthus, smooth philtrum
4 [8]	Умеренная Moderate	Нет данных No data	–	Дисгенезия мозолистого тела Dysgenesis of the corpus callosum	+	+ / –	Антимонголоидный разрез глаз, короткий фильтр Downslanting palpebral fissures, short philtrum
5 [2]	Легкая Mild	+	–	Норма Normal	+	+ / –	Гипоплазия средней трети лица, тонкая верхняя губа, низко посаженные уши Midface hypoplasia, thin upper lip, low-set ears
6 [2]	Умеренная Moderate	–	+	Вентрикуломегалия Ventriculomegaly	–	+ / –	Антимонголоидный разрез, широкая переноси-ца, низко посаженные уши Downslanting palpebral fissures, broad nasal bridge, low-set ears
7 [2]	Умеренная Moderate	+	–	Вентрикуломегалия Ventriculomegaly	–	+ / –	Асимметрия лица, глубоко посаженные глаза Facial asymmetry, deep-set eyes
8 [9]	Тяжелая Severe	+	+	Вентрикуломегалия, корко-вая атрофия Ventriculomegaly, cortical atrophy	Нет данных No data	Нет данных No data	Выступающий лоб, эпикант, плоская переноси-ца, короткая спинка носа Prominent forehead, epicanthus, flat and short nose bridge
9 [10]	Тяжелая Severe	+	+	Посттравматический глиоз Post-traumatic gliosis	–	Нет данных No data	Глубоко посаженные глаза, широкая переноси-ца, низко посаженные уши Deep-set eyes, broad nasal bridge, low-set ears
10 [11]	Легкая Mild	–	+	Ретенционные кисты Retention cysts	Нет данных No data	+ / –	Гипоплазия ногтей на III, IV пальцах стоп, макроотия Hypoplasia of nails on the third and fourth toes, macrootia

Окончание табл. 1
End of table 1

№ пациен-та/ис-точник Patient No./source	Степень задерж-ки психоречево-го развития Level of speech delay and intellec-tual disability	Судороги Seizures	Гипотония Hypotonia	Магнитно-резонансная томо-графия головного мозга Brain magnetic resonance imaging	Нарушения зрения Visual impairment	Низкий рост/масса тела Low height/weight	Особенности фенотипа Phenotype features
11 [11]	Умеренная Moderate	+	+	Асимметричная островковая кора слева Asymmetrical left insular cortex	+	+/-	Выступающий лоб, антимонголоидный разрез глаз, полная нижняя губа, низко посаженные уши Prominent forehead, downslanting palpebral fissures, full lower lip, low-set ears
12 [11]	Тяжелая Severe	-	+	Норма Normal	+	+/-	Короткие глазные щели, опущенные углы рта, конические пальцы Short palpebral fissures, downturned corners of mouth, conical fingers
13 [12]	Умеренная Moderate	-	+	Аномалия мозжечка Cerebellar anomaly	+	+/-	Антимонголоидный разрез глаз, короткий филтр, тонкая верхняя губа, низко посаженные уши Downslanting palpebral fissures, short philtrum, thin upper lip, low-set ears
14 [12]	Тяжелая Severe	+	-	Аномалия мозжечка, вентрикуломегалия Cerebellar anomaly, ventriculomegaly	-	+/-	Макроцефалия Macrocephaly
15 [12]	Умеренная Moderate	-	+	Нет данных No data	+	+/-	Антимонголоидный разрез глаз, низко посаженные уши Downslanting palpebral fissures, low-set ears
16 [12]	Легкая Mild	-	-	Есть изменения Some changes	-	-/-	Нет данных No data
17 [12]	Тяжелая Severe	-	+	Нет данных No data	-	+/-	Ротированные ушные раковины Rotated ears
18 [12]	Легкая Mild	-	-	Вентрикуломегалия Ventriculomegaly	+	-/-	Гипоплазия средней трети лица Midface hypoplasia
19 [13]	Легкая Mild	-	-	Гипоплазия мозолистого тела Hypoplasia of the corpus callosum	-	+/-	Птоз, тонкая верхняя губа, полная нижняя губа, низко посаженные уши Ptosis, thin upper lip, full lower lip, low-set ears
Наша пациен-тка Our patient	Легкая Mild	-	+	Дисплазия коры, тонкое мозолистое тело, вентрикуломегалия Dysplastic cortex, thin corpus callosum ventriculomegaly	-	-/+	Уплощенное лицо, клювовидный нос длинный филтр, микростомия Flattened face, beak-shaped nose, long philtrum, microstomia

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с синдромом Чжу–Токита–Такенучи–Ким
Table 2. Comparative characteristics of patients with Zhu–Tokita–Takenouchi–Kim syndrome

Показатель Parameter	Данные литературы [3, 14–20] Literature data [3, 14–20] (n = 87)	Собственные наблюдения Our observations			Всего, % Total, % (n = 90)
		Пациент Ч. Patient Ch.	Пациентка Ш. Patient Sh.	Пациентка К. Patient K.	
Пол: Sex:					
женский female	38		+	+	44,4
мужской male	44	+			50,0
неизвестен no data	5				5,6
Мутация в гене <i>SON</i> : <i>SON</i> mutation:					
со сдвигом рамки считывания frameshift	68	+	+	+	78,8
нонсенс nonsense	12				13,3
делеция deletion	5				5,5
миссенс missense	3				2,4
Задержка речи/умственная отсталость Speech delay/intellectual disability	87	+	+	+	100
Задержка моторного развития Delayed motor development	87	+	+	+	100
Низкий рост Short stature	54	+	–	+	62
Лицевые дизморфии Facial dysmorphies	57	+	+	+	67
Трудности вскармливания Feeding difficulties	42	+	+	–	49
Изменения на магнитно-резонансной томограмме: Magnetic resonance imaging changes:	67	+	+	+	78
вентрикуломегалия ventriculomegaly	43	+	+	+	51
аномалии мозолистого тела anomalies of corpus callosum	34	+	+	–	40
аномалии коры cortical abnormalities	17	+	+	–	21
изменения белого вещества white matter changes	14	–	–	+	14,4
аномалии мозжечка cerebellar abnormalities	6	–	–	–	6,6
Судороги Seizures	46	+	–	–	52,2
Мышечная гипотония Hypotonia	57	+	+	–	65,5
Особенности скелетно-мышечной системы: Musculoskeletal abnormality:	54	+	+	–	62
гипермобильность hypermobility	27	–	–	–	30
сколиоз/кифоз scoliosis/kyphosis	11	–	–	–	12

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатель Parameter	Данные литературы [3, 14–20] Literature data [3, 14–20] (n = 87)	Собственные наблюдения Our observations			Всего, % Total, % (n = 90)
		Пациент Ч. Patient Ch.	Пациентка Ш. Patient Sh.	Пациентка К. Patient K.	
Нарушения зрения: Visual impairment:	44	—	+	+	51
страбизм strabismus	26	+	—	—	30
гиперметропия hypermetropia	15	+	+	+	19
Врожденный порок сердца: Cardiac abnormality:	19	+	+	+	24,4
дефект межжелудочковой перегородки ventricular septal defect	5	—	—	—	5,5
дефект межпредсердной перегородки atrial septal defect	9	+	—	—	11,0
Врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта Gastrointestinal abnormality	13	—	—	—	14,4
Пороки мочеполовой системы Urogenital abnormality	17	—	+	+	21
Аномалии кожи/ногтей/волос Abnormality of the skin, hair or nails	12	—	—	—	13,3
Нарушения слуха Abnormal hearing	12	—	—	—	13,3

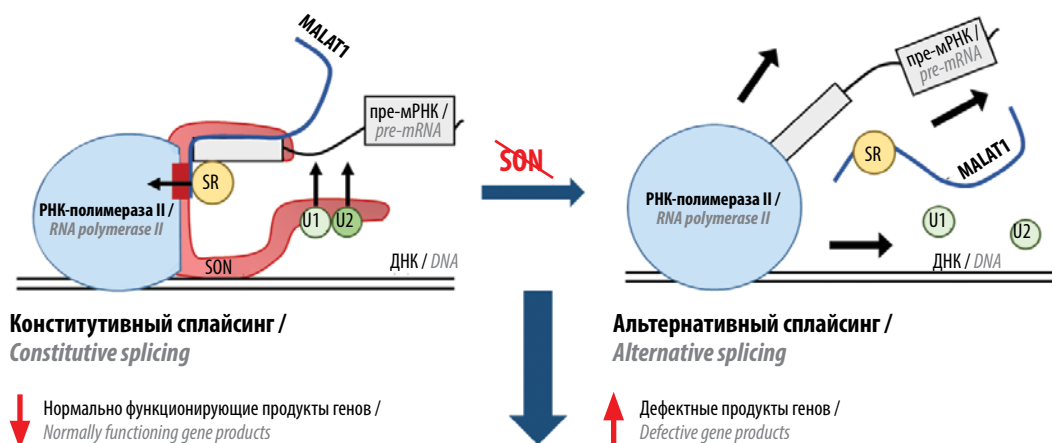
Наиболее частыми ВПР головного мозга являются вентрикуломегалия (51 %), аномалии мозолистого тела (40 %) (преимущественно гипоплазии), дизгенезия коры (21 %). При сравнении полученных данных с данными пациентов, у которых выявлен вариант с.5753_5756del, частота аномалий головного мозга значимо не различалась.

У пациентов с дефицитом белка SON снижается экспрессия генов, ответственных за миграцию предшественников нейронов, организацию коры головного мозга в эмбриогенезе и нарушение цилиогенеза, что может привести к формированию ВПР головного мозга [2, 21–24]. Количество предшественников нейронов, мигрировавших в кортикальную пластинку головного мозга у больных мышей, было уменьшено на 20 % по сравнению со здоровыми особями [21]. Интеллектуальный дефицит, вероятно, обусловлен изменением экспрессии генов, ответственных за метаболизм нейронов и формирование отростков на дендритах кортикальных нейронов [2, 21]. При гаплонедостаточности белка SON плотность дендритных отростков снижается на 30 %, и, как следствие, уменьшаются межнейронные взаимодействия [20]. Более подробный механизм форми-

рования нарушений развития нервной системы при дефиците SON представлен на рис. 4 [2, 23, 24].

У 20 % пациентов наблюдались пороки мочеполовой системы. Наиболее частыми из них были агенезия почки, подковообразная почка, поликистоз, пиелоктазия, крипторхизм. У нашей пациентки К. обнаружено одностороннее удвоение чашечно-лоханочной системы. Известно, что SON играет важную роль в развитии и функционировании почек, регулируя экспрессию генов, ответственных за САКУТ-синдром (*PKD1*, *PKD2*, *PAX8*, *FRAS1*) [25].

Реже встречались аномалии органов желудочно-кишечного тракта (14,4 %). К ним можно отнести атрезию кишечника, мальротацию кишечника, единичный случай агенезии желчного пузыря. У 1 пациента также развился необъяснимый цирроз печени с формированием синдрома портальной гипертензии. Преимущественно экспрессия SON наблюдается в эпителиальной выстилке желудочно-кишечного тракта (особенно в эпителии крипт и ворсинок тонкой кишки) развивающегося эмбриона, что может объяснить трудности с кормлением и плохой набор массы тела у пациентов с синдромом ZTTK [26].



Гены, связанные с миграцией нейронов, в том числе с цилиогенезом: / Genes related to neuronal migration, including ciliogenesis:

FLNA → филамин А, актин-связывающий белок, необходимый для реорганизации цитоскелета / Filamin A, an actin-binding protein required for cytoskeletal reorganization

- Цилиогенез: / Ciliogenesis:**
- TUBG1** → гамма-тубулин, необходим для образования микротрубочек (фаза нуклеации), составляющих основу центриолей / Gamma-tubulin for formation of microtubules (nucleation), which form the basis of centrioles
 - WDR62** → белок, необходимый для образования веретена деления / A protein required for the formation of the spindle apparatus
 - PCNT** → перичентрин – каркас центросомы, взаимодействует с гамма-тубулином / Pericentrin – centrosome scaffold, interacts with gamma-tubulin
 - CEP131** → белок, входящий в состав центриольных сателлитов, необходимых для гомеостаза центросом / A protein that is part of centriolar satellites essential for centrosome homeostasis

Гены, ответственные за метаболизм в нейронах: / Genes responsible for neuronal metabolism:

IDH2 → изоцитратдегидрогеназа 2, участвующая в реакции цикла Кребса / Isocitrate dehydrogenase 2, involved in the TCA cycle

ACU1 → аминацилаза 1, участвующая в регуляции цикла мочевины / Aminoacylase 1, involved in the regulation of the urea cycle

ADA → аденозиндеаминаза – ключевой фермент пуринового обмена / Adenosine deaminase, a key enzyme in purine metabolism

Мышечная гипотония, когнитивный дефицит, аутистические черты поведения, судороги / Hypotonia, cognitive impairment, autistic behaviors, seizures

- Врожденные пороки развития головного мозга (ВПР ГМ): пахирия, лиссэнцефалия, агенезия мозолистого тела, гипоплазия мозжечка, гетеротопия / Brain malformations: pachygyria, lissencephaly, agenesis of the corpus callosum, cerebellar hypoplasia, heterotopia
- Вентрикуломегалия / Ventriculomegaly
- Когнитивный дефицит, не связанный с ВПР ГМ / Cognitive impairment unrelated to brain malformations

Рис. 4. Механизм формирования нарушений развития нервной системы при дефиците SON

Fig. 4. The mechanism of formation of neurodevelopmental disorders in SON deficiency

К эндокринологическим нарушениям при синдроме ЗТТК относятся дефицит гормона роста (4,4 %) и описанный у некоторых пациентов первичный гипотиреоз. Данные нарушения непосредственно могут быть причинами низкорослости, поэтому не стоит недооценивать мониторинг этих показателей у пациентов. Дефицит иммуноглобулинов, наблюдаемый у 8,8 % пациентов с синдромом ЗТТК (включая 2 наших пациентов), может объяснять частые рецидивирующие инфекции, включая отиты, пневмонии и инфекции мочевыводящих путей. Это может быть обусловлено участием SON в регуляции экспрессии генов, ответственных за кроветворение. При дефиците SON в костном

мозге мышцей наблюдаются недостаточность лимфоидной линии, приводящая к нарушению формирования В-лимфоцитов и гипогаммаглобулинемии (особенно IgA), и, наоборот, усиление миелоидного роста, что повышает риск развития миелопролиферативных новообразований. Об этом стоит помнить при долгосрочном наблюдении пациентов с синдромом ЗТТК [26].

Мультисистемность поражения и выраженную клиническую гетерогенность при синдроме ЗТТК можно объяснить, детальнее рассмотрев роль белка SON в клетке. Локализуясь в ядре в составе ядерных спеклов, белок SON благодаря своей структуре является коактиватором сплайсинга, проходящего одновременно

с транскрипцией ДНК. N-конец белка за счет своих повторяющихся участков служит каркасом ядерных спеклов и основой, на которую прикрепляются другие факторы сплайсинга. РНК-связывающий домен необходим для соединения SON с растущей пре-мРНК, а также для соединения с длинной некодирующей РНК MALAT1 [5, 27]. RS-домен способствует объединению SR-белков, которые являются важными факторами сплайсинга, с РНК-полимеразой II, осуществляющей транскрипцию. Таким образом, из множества факторов сплайсинга (SR-белки, мРНК — U1, U2 и др.), РНК-полимеразы II и связывающего их вместе белка SON формируются конгломераты (ядерные спеклы), позволяющие одновременно осуществлять транскрипцию и процессинг пре-мРНК [5, 27].

Белок SON участвует в конститутивном сплайсинге. Вследствие дисфункции SON происходит деградация сплайсосомы, что влечет за собой сохранение некоторых интронов в мРНК и последующее разрушение образовавшихся транскриптов за счет NMD, приводя к снижению экспрессии генов-мишеней и дефициту нормальных белков. В результате происходит двукратное снижение экспрессии >500 генов. Наиболее чувствительными к концентрации SON являются гены, ответственные за регуляцию клеточного цикла, репарацию ДНК, внутриклеточную передачу сигнала, дифференцировку клеток, биосинтез холестерина, и гены, связанные с правильным формированием микротрубочек веретена деления [27].

Также белок SON участвует в альтернативном сплайсинге, регулируя доступность тех или иных фак-

торов сплайсинга во время процессинга пре-мРНК за счет своего N-конца и связи с длинной некодирующей РНК MALAT1. При недостатке SON происходит пропуск экзонов пре-мРНК, что приводит к накоплению продуктов, обладающих нарушенной функцией. Нарушается альтернативный сплайсинг >1000 генов, в основном ответственных за эпигенетическую регуляцию: метилирование ДНК и модификацию гистонов [5, 27]. Таким образом, SON обеспечивает правильное развитие и функционирование многих тканей и органов, регулируя процессинг транскриптов большого количества генов.

Синдром ЗТТК — редкое наследственное заболевание из группы спеклеопатий, сопровождающееся задержкой физического, моторного и речевого развития, умственной отсталостью, мышечной гипотонией и ВПР головного мозга, сердца и почек. По нашим наблюдениям и данным литературы, для пациентов с этим синдромом характерен специфический лицевой фенотип. В основе патогенеза нарушений при синдроме ЗТТК лежит дисфункция белка SON, который является каркасным белком ядерных спеклов, регулирующих процессы сплайсинга РНК. Недостаточность SON нарушает экспрессию >2000 генов, отвечающих за органогенез, миграцию нейронов, метаболизм и гемопоэз, что обуславливает мультисистемность поражения при синдроме ЗТТК. Клиническая диагностика затруднена из-за выраженного клинического полиморфизма, что делает ВПС методом первой линии при диагностике данного синдрома.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Савостьянов К.В. Современные алгоритмы генетической диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов: Информационные материалы. М.: ООО «Полиграфист и издатель», 2022. 452 с. Доступно по: <https://elibrary.ru/rduzgh>. Savostyanov K.V. Modern algorithms for genetic diagnosis of rare hereditary diseases in Russian patients: Information materials. Moscow: "Polygraphist and Publisher" LLC, 2022. 452 p. Available at: <https://elibrary.ru/rduzgh>. (In Russ.).
2. Kim J.H., Shinde D.N., Reijnders M.R.F. et al. *De novo* mutations in SON disrupt RNA splicing of genes essential for brain development and metabolism, causing an intellectual-disability syndrome. *Am J Hum Genet* 2016;99(3):711–9. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.06.029
3. Tang S., You J., Liu L. et al. Expanding the mutational spectrum of ZTTK syndrome: A *de novo* variant with global developmental delay and malnutrition in a Chinese patient. *Mol Genet Genomic Med* 2023;11(8):e2188. DOI: 10.1002/mgg3.2188
4. Regan-Fendt K.E., Izumi K. Nuclear speckleopathies: Developmental disorders caused by variants in genes encoding nuclear speckle proteins. *Hum Genet* 2023. DOI: 10.1007/s00439-023-02540-6
5. Lu X., Ng H.H., Bubulya P.A. The role of SON in splicing, development, and disease. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2014;5(5):637–46. DOI: 10.1002/wrna.1235
6. Zhu X., Petrovski S., Xie P. et al. Whole-exome sequencing in undiagnosed genetic diseases: Interpreting 119 trios. *Genet Med* 2015;17(10):774–81. DOI: 10.1038/gim.2014.191
7. Takenouchi T., Miura K., Uehara T. et al. Establishing SON in 21q22.11 as a cause a new syndromic form of intellectual disability: Possible contribution to Braddock–Carey syndrome phenotype. *Am J Med Genet A* 2016;170(10):2587–90. DOI: 10.1002/ajmg.a.37761
8. Tokita M.J., Braxton A.A., Shao Y. et al. *De novo* truncating variants in SON cause intellectual disability, congenital malformations, and failure to thrive. *Am J Hum Genet* 2016;99(3):720–7. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.06.035
9. Peng F., Zhu L., Hou Y. et al. Identification of a frameshift mutation in SON gene via whole exome sequencing in a patient with ZTTK syndrome. *Res Square* 2021. DOI: 10.21203/rs.3.rs-191620/v1
10. Indelicato E., Zech M., Amprosi M. et al. Untangling neurodevelopmental disorders in the adulthood: A movement disorder is the clue. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):55. DOI: 10.1186/s13023-022-02218-8
11. Kushary S.T., Revah-Politi A., Barua S. et al. ZTTK syndrome: Clinical and molecular findings of 15 cases and a review of the literature. *Am J Med Genet A* 2021;185(12):3740–53. DOI: 10.1002/ajmg.a.62445

12. Dingemans A.J.M., Truijien K.M.G., Kim J.H. et al. Establishing the phenotypic spectrum of ZTTK syndrome by analysis of 52 individuals with variants in *SON*. *Eur J Hum Genet* 2022;30(3):271–81. DOI: 10.1038/s41431-021-00960-4
13. Pietrobattista A., Della Volpe L., Francalanci P. et al. The expanding phenotype of zttk syndrome due to the heterozygous variant of *SON* gene focusing on liver involvement: Patient report and literature review. *Genes (Basel)* 2023;14(3):739. DOI: 10.3390/genes14030739
14. Vasquez-Forero D.M., Masotto B., Ferrer-Avagues R. et al. Case report: A novel *SON* mutation in a Colombian patient with ZTTK syndrome. *Front Genet* 2023;14:1183362. DOI: 10.3389/fgene.2023.1183362
15. El-Said A., Morales J.L., Rossi G. et al. Metabolic stroke as a clinical manifestation of Zhu–Tokita–Takenouchi–Kim syndrome: A case series. *Neurol Genet* 2023;9(3):e200072. DOI: 10.1212/NXG.000000000200072
16. Eid M., Bhatia S. Novel *de novo* heterozygous variants in the *SON* gene causing ZTTK syndrome: A case report of two patients and review of neurological findings. *Child Neurol Open* 2022;9:2329048X221119658. DOI: 10.1177/2329048X221119658
17. Pasca L., Politano D., Cavallini A. et al. A novel *de novo* heterozygous mutation in the *SON* gene associated with septo-optic dysplasia: A new phenotype. *Neuropediatrics* 2023. DOI: 10.1055/a-2114-4387
18. Langford J., Vukadin L., Carey J.C. et al. SON-related Zhu–Tokita–Takenouchi–Kim syndrome with recurrent hemiplegic migraine: Putative role of *PRRT2*. *Neurol Genet* 2023;9(3):e200062. DOI: 10.1212/NXG.000000000200062
19. Hudec J., Kosinova M. Anesthesia of the patient with Zhu–Tokita–Takenouchi–Kim (ZTTK) syndrome: A case report. *Children (Basel)* 2022;9(6):869. DOI: 10.3390/children9060869
20. Pavone P., Saia F., Pappalardo X. et al. Novel malformations: Chiari type I and hydrocephalus in Zhu–Tokita–Takenouchi–Kim syndrome and novel *SON* variants. *Clin Case Rep* 2022;10(12):e6529. DOI: 10.1002/ccr3.6529
21. Ueda M., Matsuki T., Fukada M. et al. Knockdown of *SON*, a mouse homologue of the ZTTK syndrome gene, causes neuronal migration defects and dendritic spine abnormalities. *Mol Brain* 2020;13(1):80. DOI: 10.1186/s13041-020-00622-4
22. Halliday B.J., Baynam G., Ewans L. et al. Distinctive brain malformations in Zhu–Tokita–Takenouchi–Kim syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2022;43(11):1660–6. DOI: 10.3174/ajnr.A7663
23. Stemm-Wolf A.J., O’Toole E.T., Sheridan R.M. et al. The *SON* RNA splicing factor is required for intracellular trafficking structures that promote centriole assembly and ciliogenesis. *Mol Biol Cell* 2021;32(20):ar4. DOI: 10.1091/mbc.E21-06-0305
24. Youn Y.H., Han Y.G. Primary cilia in brain development and diseases. *Am J Pathol* 2018;188(1):11–22. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.08.031
25. Kim J.H., Park E.Y., Chitayat D. et al. SON haploinsufficiency causes impaired pre-mRNA splicing of *CAKUT* genes and heterogeneous renal phenotypes. *Kidney Int* 2019;95(6):1494–504. DOI: 10.1016/j.kint.2019.01.025
26. Vukadin L., Park B., Mohamed M. et al. A mouse model of Zhu–Tokita–Takenouchi–Kim syndrome reveals indispensable SON functions in organ development and hematopoiesis. *JCI Insight* 2024;9(5):e175053. DOI: 10.1172/jci.insight.175053
27. Sharma A., Markey M., Torres-Muñoz K. et al. *SON* maintains accurate splicing for a subset of human pre-mRNAs. *J Cell Sci* 2011;124(Pt 24):4286–98. DOI: 10.1242/jcs.092239

Благодарность. Коллектив авторов выражает благодарность родителям пациентов за предоставленную информацию.

Acknowledgment. The authors would like to thank the parents of the patients for their information.

Вклад авторов

О.Б. Кондакова, А.П. Гудкова, С.В. Демьянов: концепция и дизайн исследования, написание и редактирование статьи, оформление демонстрационных материалов;

Ю.И. Давыдова, А.А. Лялина, Д.И. Гребенкин: концепция и дизайн исследования, написание статьи;

И.В. Канивец, Д.С. Демьянов, И.С. Жанин: проведение лабораторной молекулярно-генетической диагностики, оформление демонстрационных материалов;

Е.А. Бакович, А.А. Пушков, К.В. Савостьянов: написание и редактирование статьи.

Authors’ contributions

O.B. Kondakova, A.P. Gudkova, S.V. Demyanov: concept and design of the study, writing and editing the article, design of demonstrating materials;

Yu.I. Davydova, A.A. Lyalina, D.I. Grebenkin: concept and design of the study, writing the article;

I.V. Kanivets, D.S. Demyanov, I.S. Zhanin: conducting laboratory molecular genetic diagnostics, design of demonstrating materials;

E.A. Bakovich, A.A. Pushkov, K.V. Savostyanov: writing and editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Б. Кондакова / O.B. Kondakova: <https://orcid.org/0000-0002-6316-9992>

А.П. Гудкова / A.P. Gudkova: <https://orcid.org/0009-0000-9568-0747>

С.В. Демьянов / S.V. Demyanov: <https://orcid.org/0000-0002-1893-7198>

Ю.И. Давыдова / Yu.I. Davydova: <https://orcid.org/0000-0001-5978-854X>

А.А. Лялина / A.A. Lyalina: <https://orcid.org/0000-0001-5657-7851>

Д.И. Гребенкин / D.I. Grebenkin: <https://orcid.org/0000-0002-0551-5869>

Е.А. Бакович / E.A. Bakovich: <https://orcid.org/0009-0009-4178-444X>

И.В. Канивец / I.V. Kanivets: <https://orcid.org/0000-0001-5821-9783>

Д.С. Демьянов / D.S. Demyanov: <https://orcid.org/0000-0002-4622-3010>

И.С. Жанин / I.S. Zhanin: <https://orcid.org/0000-0003-1423-0379>

А.А. Пушков / A.A. Pushkov: <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>

К.В. Савостьянов / K.V. Savostyanov: <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

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. Работа выполнена в соответствии с рекомендациями Хельсинкской декларации. Законные представители пациентов дали письменное информированное согласие на публикацию информации и фотоматериалов.

Compliance with patient rights and bioethics rules. The work was performed in accordance with the recommendations of the Declaration of Helsinki. Legal representatives of the patients signed written informed consent to the publication of information and photo materials.

Статья поступила: 11.03.2024. **Принята к публикации:** 09.04.2024.

Article submitted: 11.03.2024. **Accepted for publication:** 09.04.2024.