

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Кондакова О.Б.¹, Гудкова А.П.², Гребенкин Д.И.¹, Демьянов С.В.¹, Давыдова Ю.И.¹, Лялина А.А.¹,
Канивец И.В.¹, Жанин И.С.¹, Пушков А.А.¹, Савостьянов К.В.¹

Первое описание редкого моногенного заболевания с полимикрогирией у монозиготных близнецов, обусловленного патогенным вариантом в гене *WASF1*

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Нарушение развития нервной системы с отсутствием речи и варьируемыми судорогами (NEDALVS) — редкое наследственное ауто-сомно-доминантное заболевание, характеризующееся задержкой моторного развития, неустойчивой походкой, умственной отсталостью, расстройствами аутистического спектра и судорогами. В настоящее время в мире описано 15 случаев NEDALVS.

NEDALVS обусловлен мутациями в гене *WASF1*, расположенном в хромосомной области 6q21. В гене описаны нонсенс- и миссенс-мутации, мутации со сдвигом рамки считывания и крупные делеции, захватывающие часть гена *WASF1*.

Приводим описание клинического случая NEDALVS, сопровождающегося пахи/полимикрогирией головного мозга у монозиготных близнецов 9 лет. Диагноз подтвержден полногеномным секвенированием с последующей валидацией найденного нуклеотидного варианта методом секвенирования по Сэнгеру. В гене *WASF1* выявлен ранее описанный патогенный вариант *c.1516C>T (p.R506*)* в гетерозиготном состоянии.

Мы провели сравнительный анализ данных литературы и наших пациентов с синдромом NEDALVS. Для всех пациентов была характерна задержка моторного и психоречевого развития, тяжёлая умственная отсталость отмечалась у 53% пациентов, полное отсутствие речи — у 18%, аутистические проявления и судороги — у 41%, походка на широкой базе — у 29%, страбизм и проблемы со вскармливанием — у 35% больных.

Заключение. Мутации в гене *WASF1* приводят к формированию редкой формы умственной отсталости у детей. Приведённое нами описание клинической картины у монозиготных близнецов является первым в России, а о наличии пахи/полимикрогирии головного мозга при этом состоянии сообщено впервые. Применение высокопроизводительного секвенирования в качестве теста первой линии для выявления нарушений развития нервной системы в большинстве случаев обусловлено их неспецифической клинической картиной.

Ключевые слова: ген *WASF1*; синдром Ито–Раймонда; NEDALVS; пахи/полимикрогирия; полимикрогирия; умственная отсталость; врождённый порок развития головного мозга; ламеллиподия

Соблюдение этических стандартов. Получено информированное добровольное согласие от родителей пациентов на публикацию фотоматериалов.

Для цитирования: Кондакова О.Б., Гудкова А.П., Гребенкин Д.И., Демьянов С.В., Давыдова Ю.И., Лялина А.А., Канивец И.В., Жанин И.С., Пушков А.А., Савостьянов К.В. Первое описание редкого моногенного заболевания с полимикрогирией у монозиготных близнецов, обусловленного патогенным вариантом в гене *WASF1*. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2024; 5(1): 45–56.

<https://doi.org/10.46563/2686-8997-2024-5-1-45-56>
<https://elibrary.ru/zewlab>
Для корреспонденции: Кондакова Ольга Борисовна, канд. мед. наук, зав. отделением медицинской генетики МГЦ ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ, 119331, Москва. E-mail: kondakova.ob@nczd.ru

Участие авторов:

Кондакова О.Б.	концепция, написание текста, редактирование текста;
Гудкова А.П.	написание текста, оформление демонстрационных материалов, редактирование текста;
Гребенкин Д.И.	оформление демонстрационных материалов, написание текста;
Демьянов С.В.	написание текста, редактирование текста;
Давыдова Ю.И.	написание текста, редактирование текста;
Лялина А.А.	оформление демонстрационных материалов, написание текста;
Канивец И.В.	проведение лабораторной молекулярно-генетической диагностики, редактирование текста;
Жанин И.С.	проведение лабораторной молекулярно-генетической диагностики, редактирование текста;
Пушков А.А.	написание текста, редактирование текста;
Савостьянов К.В.	написание текста, редактирование текста.
Все соавторы	утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 30.01.2024

Принята к печати 16.02.2024

Опубликована 27.04.2024

Olga B. Kondakova¹, Anastasia P. Gudkova², Dmitry I. Grebenkin¹, Semen V. Demyanov¹,
Iuliia I. Davydova¹, Anastasia A. Lyalina¹, Ilya V. Kanivets¹, Ilya S. Zhanin¹, Alexander A. Pushkov¹,
Kirill V. Savostyanov¹

The first description of a rare monogenic disease with polymicrogyria caused by a pathogenic variant in the gene *WASF1* in monozygotic twins

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 115552, Russian Federation

ABSTRACT

Neurodevelopmental disorder without speech and variable seizures (NEDALVS) is a rare autosomal dominant inherited disorder, characterized by motor development delay, mental retardation, wide-based gait, autism spectrum disorders and seizures.

Currently, fifteen cases of NEDALVS have been described worldwide.

NEDALVS caused by mutations in the *WASF1* gene, located on the long arm of chromosome 6. Nonsense-, missense-, frameshift mutations and large deletion have been described in *WASF1* gene.

We present the clinical case of 9-year monozygotic NEDALVS twins, accompanied by cerebral pachygyria/polymicrogyria. DNA diagnostic was performed using full genome sequencing, followed by validation using Sanger sequencing. A previously described heterozygous pathogenic variant c.1516C>T (p.R506*) in the *WASF1* gene was identified.

We performed the results of a comparative analysis based on the literature and our patients. All patients had delayed motor and psychospeech development, severe mental retardation was in 53% of cases, lack of speech — 18%, autistic manifestations and seizures — 41%, wide-based gait — 29%, strabismus and feeding problems — 35%.

Conclusion. *WASF1* gene mutations caused a rare form of mental retardation in children. We present the first case of NEDALVS in Russian Federation and the world's first description of pachygyria in patients, caused by *WASF1* gene mutations. The use of NGS as a first-line test for research and diagnostic of neurodevelopmental disorder is determined by their non-specific clinical features.

Keywords: *WASF1* gene; Ito-Raymond syndrome; NEDALVS; pachygyria; polymicrogyria; mental retardation; congenital brain malformation; lamellipodia

Compliance with ethical standards. Informed voluntary consent was obtained from the parents of the patients for the publication of photographic materials.

For citation: Kondakova O.B., Gudkova A.P., Grebenkin D.I., Demyanov S.V., Davydova Iu.I., Lyalina A.A., Kanivets I.V., Zhanin I.S., Pushkov A.A., Savostyanov K.V. The first description of a rare monogenic disease with polymicrogyria caused by a pathogenic variant in the gene *WASF1* in monozygotic twins. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2024; 5 (1): 45–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2024-5-1-45-56>
<https://elibrary.ru/zewlab>

For correspondence: Olga B. Kondakova, MD, PhD, head of the Department of Medical Genetics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: kondakova.ob@nczd.ru

Contribution:

Kondakova O.B.	concept, writing text, editing;
Gudkova A.P.	writing text, design of demonstrating materials, editing;
Grebenkin D.I.	design of demonstrating materials, writing text;
Demyanov S.V.	writing text, editing;
Davydova Iu.I.	writing text, editing;
Lyalina A.A.	design of demonstrating materials, writing text;
Kanivets I.V.	conducting laboratory molecular genetic diagnostics, editing;
Zhanin I.S.	conducting laboratory molecular genetic diagnostics, editing;
Pushkov A.A.	writing text, editing;
Savostyanov K.V.	writing text, editing.
All co-authors	approval of the final version of the manuscript, responsibility for the integrity of all parts of the manuscript.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

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

Received: January 30, 2024

Accepted: February 16, 2024

Published: April 27, 2024

Нарушения развития нервной системы в детском возрасте представляют собой гетерогенную группу состояний, включающую интеллектуальную недостаточность, эпилепсию и расстройство аутистического спектра [1, 2]. Частота этой группы заболеваний составляет 2–4% населения всего мира [2]. Несмотря на высокую распространённость, некоторые из них нечасто встречаются в практике неврологов, педиатров и врачей

других специальностей. Представляем описание крайне редкого наследственного синдрома с нарушением развития нервной системы у монозиготных близнецов.

Нарушение развития нервной системы с отсутствием речи и вариабельными судорогами (синдром Ито–Раймонда, *WASF1*-ассоциированное расстройство развития нервной системы, NEDALVS, OMIM 618707) — очень редкое, недавно описанное

наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся задержкой моторного развития, неустойчивой походкой, умственной отсталостью, нарушениями поведения аутистического спектра и судорогами [3, 4].

Заболевание было впервые описано Y. Ito с соавт. у 5 взрослых пациентов с умственной отсталостью, судорогами и нарушениями речи в 2018 г. [3]. В 2021 г. S. Srivastava и соавт. описали ещё 6 пациентов детского возраста с аналогичной клинической картиной и мутациями в гене *WASF1* (NM_003931.3) [4]. С 2021 по 2023 г. несколькими авторами было описано ещё 4 пациента с этим редким заболеванием [5–7]. На сегодняшний день есть информация всего о 15 пациентах с NEDALVS в возрасте от 1 года 3 мес до 30 лет.

Заболевание обусловлено мутациями в гене *WASF1*, который располагается на длинном плече 6-й хромосомы, состоит из 11 экзонов, 8 из которых являются кодирующими. В гене описаны нонсенс-, миссенс-мутации, мутации со сдвигом рамки считывания и крупная делеция, захватывающая часть гена *WASF1* и соседний ген *GPR6* [5]. Схематическое изображение гена приведено на **рис. 1**. Ген *WASF1* экспрессируется в различных тканях, но главным образом в головном мозге и яичке. Продуктами экспрессии данного гена являются белки семейства WASP, участвующие в процессе миграции клеток. Члены семейства белков WASP характеризуются консервативным расположением доменов. С-конец включает в себя домен WH2, короткую центральную область (C) и кислый домен (A). N-концевая область содержит домен WH1 (домен гомологии 1 Епа/VASP). Отмечается кластеризация выявленных патогенных вариантов в 10-м и 11-м экзонах в области более функционально значимого WH2-домена и в конце WH1-домена. Самым частым является вариант *c.1516 C>T* (*p.R506**) в WH2-домене, а в WH1-домене описано несколько миссенс-мутаций (*c.483G>T*; *c.481T>A*, *c.481T>C* (NM_003931.2)), которые приводят к замене остатка триптофана в 161-м положении кодируемого белка (*p.W161C*, *p.W161R*) [4, 5].

Клиническая картина NEDALVS включает задержку моторного и психоречевого развития, умственную отсталость различной степени, грубые нарушения речи, мышечную гипотонию, страбизм, судороги, ходьбу на широкой базе, аутистические проявления с множественными стереотипиями [3–7].

Из-за неспецифической клинической картины молекулярно-генетическая диагностика NEDALVS осуществляется с помощью методов высокопроизводительного секвенирования. Описанные в литературе варианты были выявлены с помощью секвенирования полного экзона, полного генома и одновременного секвенирования экзона ребёнка и родителей (трио) [3–7].

Описание клинического случая

Монозиготные близнецы находились под нашим наблюдением на протяжении 8 лет с возраста 1 год 1 мес. Диагноз синдрома NEDALVS был поставлен в возрасте 5 лет 3 мес на основании данных секвенирования полного генома.

Из анамнеза: беременность 1-я, наступила в результате экстракорпорального оплодотворения и ИКСИ, монохориальная моноамниотическая двойня, протекала на фоне альвеолита с развитием дыхательной недостаточности в I триместре, цистита во II триместре с повышением титра антител к цитомегаловирусу (ЦМВ). Во II триместре — угроза прерывания (истмико-цервикальная недостаточность). Роды 1-е, срочные, оперативные, путём экстренного кесарева сечения. Первый ребёнок из двойни (пациент Д.): масса тела при рождении 2380 г, длина тела 50 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Второй ребёнок из двойни (пациент А.): масса тела при рождении 2580 г, длина тела 51 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов.

У обоих детей с рождения отмечалась задержка моторного и психоречевого развития: голову держат с 3–4 мес, переворачиваются на спину с 3 мес, со спины на живот с 7 мес, садятся самостоятельно с 1 года 3 мес, стоят у опоры с 1 года 5 мес, ходят с 2 лет.

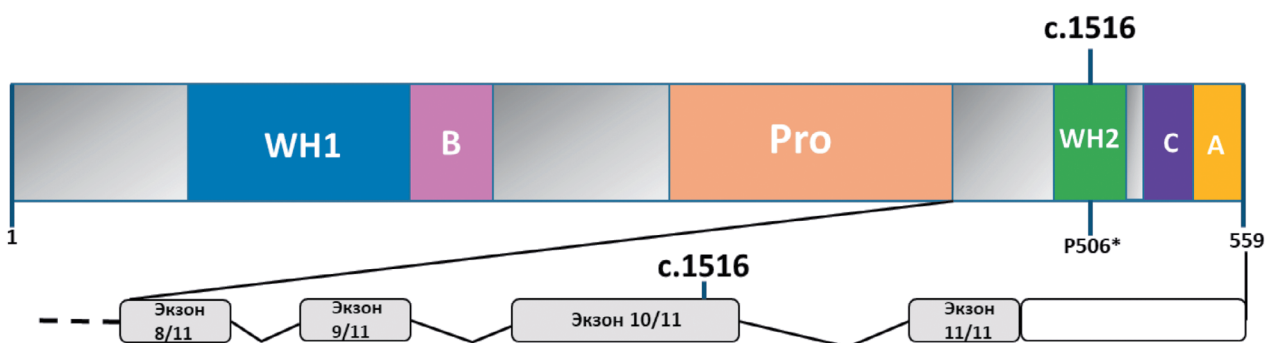


Рис. 1. Схематическое изображение гена *WASF1* и местоположение выявленного патогенного варианта.

Переведено и отредактировано из S. Srivastava и соавт. [4].

Fig. 1. Schematic representation of the *WASF1* gene and location of the identified pathogenic variant.

Translated and edited from S. Srivastava et al. [4].

Глазной контакт появился после 1 года, указательный жест — в 1 год 10 мес.

При первичном осмотре врачом-генетиком в возрасте 1 год 1 мес были отмечены дисгармоничное физическое развитие с опережением по росту, задержка психомоторного развития (дети не сидели и не вставали), особенности поведения, представленные стереотипиями, дистоничный мышечный тонус, плоско-вальгусные стопы, лицевые дизморфии.

В 1 год и 5 мес пациенты были госпитализированы в психоневрологическое отделение РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и клинической картины установлен диагноз: Порок развития центральной нервной системы: полимикрогирия, синдром детского церебрального паралича, атонически-астатическая форма. В 1 год и 7 мес у обоих детей выявлены антитела классов IgM, IgG к ЦМВ в моче. Наблюдались в НПЦ ДПН с диагнозом «Хроническая смешанная герпесвирусная инфекция (вирус простого герпеса 7 типа, ЦМВ)». Получали противовирусную терапию.

С раннего возраста наблюдаются гастроэнтерологом по поводу частых острых кишечных инфекций, вздутия живота. Выставлен диагноз: Функциональное расстройство, пищевая аллергия. В 2 года по данным

ультразвукового исследования органов брюшной полости: гепатоспленомегалия. В настоящий момент находятся на безмолочной и безглютеновой диете. Также наблюдаются у офтальмолога с диагнозом «Периодическое сходящееся косоглазие». Получают очковую коррекцию.

При повторном осмотре врачом-генетиком в 2 года обратили на себя внимание диффузная мышечная гипотония, задержка моторного и психоречевого развития, экспрессивная речь была представлена единичными лепетными словами, отмечались особенности поведения в виде стереотипий в руках.

Обоим детям проведено исследование спектра аминокислот и ацилкарнитинов в сухих пятнах крови: данных за аминокислотнопатии, органические ацидурии и нарушения митохондриального β -окисления жирных кислот не выявлено.

В возрасте 1 год 4 мес близнецам было проведено МРТ головного мозга, которое выявило сходные изменения: мозаичная гипомиелинизация субкортикального белого вещества мозга и диспластический фенотип коры с наличием зон полимикрогирии. МРТ головного мозга пациентов представлены на **рис. 2**.

В 2 года пациенту Д. был проведён хромосомный микроматричный анализ: $\text{arr}(1-22)\text{x}2(\text{XY})\text{x}1$ (норма).

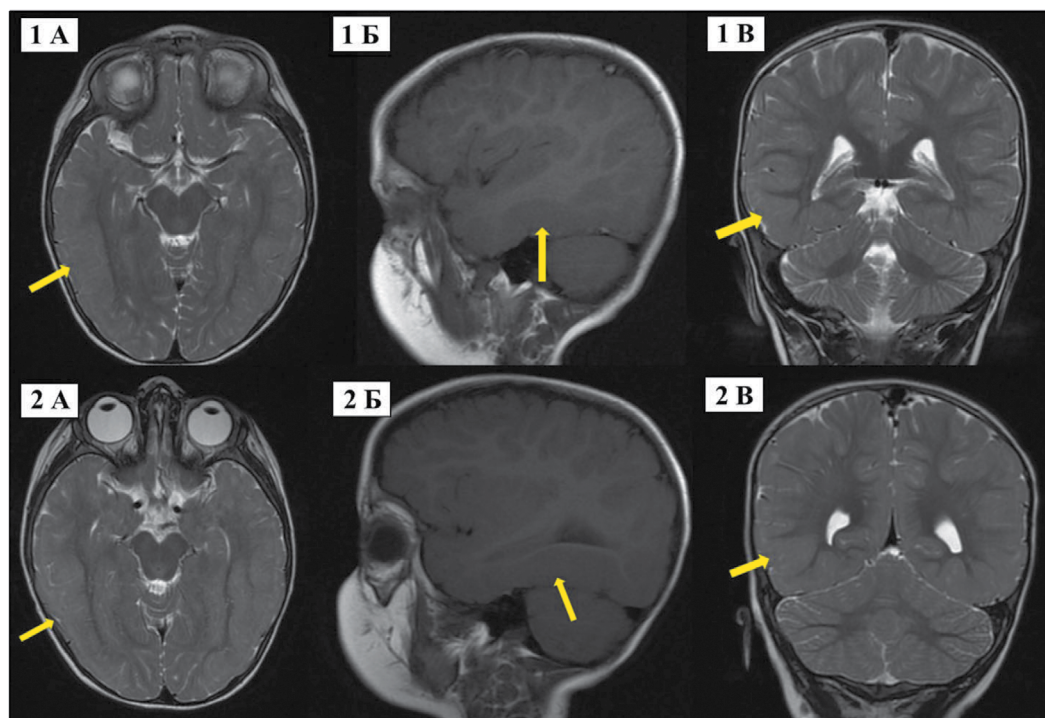


Рис. 2. МРТ головного мозга монозиготных близнецов.

Пациент А. (1) и пациент Д. (2). А — Т2-ВИ аксиальная проекция; Б — Т1-ВИ сагиттальная; В — Т2-ВИ фронтальная. МР-признаки нарушения кортикального развития по типу пахикирии (полимикрогирии) в правой височной области с переходом на правый затылочный отдел. Области пахикирии/полимикрогирии указаны стрелками.

Fig. 2. Brain MRI of monozygotic twins.

Patient A (1) and Patient D (2). A — T2-WI axial projection. Б — T1-WI sagittal. В — T2-WI frontal. MRI signs of a violation of cortical development on the type of pachygyria (polymicrogyria) in the right temporal region with a transition to the right occipital region. The areas of pachygyria/polymicrogyria are indicated by arrows.

В 5 лет пациенту А. было проведено секвенирование полного генома: в гене *WASF1* (NM_003931.2) выявлен нуклеотидный вариант *c.1516C>T* (rs1562159562) в гетерозиготном состоянии, приводящий к преждевременной термации трансляции *p.R506**. Данный нуклеотидный вариант описан как патогенный в базе данных ClinVar. Патогенные нуклеотидные варианты в гене *WASF1* описаны у пациентов с нарушением развития нервной системы с отсутствием речи и переменными судорогами, наследуемым по аутосомно-доминантному типу. При помощи метода секвенирования по Сэнгеру данный нуклеотидный вариант был валидирован у пробанда, выявлен у другого монозиготного близнеца, но не был детектирован у родителей пробанда (рис. 3), что указывает на его спорадическое возникновение.

Дети повторно консультированы врачом-генетиком в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в 5 лет. При осмотре наблюдаются задержка психоречевого развития, диффузная мышечная гипотония, экспрессивная речь представлена единичными словами, первыми слогами отдельных слов, отмечаются особенности поведения в виде стереотипий, бруксизма. По данным клинической картины и результа-

там проведенного молекулярно-генетического исследования установлен диагноз: Нарушение развития нервной системы с отсутствием речи и переменными судорогами.

Наряду со сходством клинической картины можно выделить и различия в течении заболевания у близнецов. Так, у пациента А. отмечаются изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и судороги, а у его близнеца — только изменения ЭЭГ.

После прививки корь, краснуха, паротит в возрасте 3 года 10 мес на фоне постпрививочных кори и паротита присоединились пароксизмы в виде замирания, повышения мышечного тонуса, нарушения равновесия, иногда сопровождающиеся слюнотечением, отсутствием реакции на оклик. Длительность пароксизмов — от нескольких секунд до минуты. В конце приступа — сонливость. Пароксизмы провоцируются усталостью, мытьем рук в раковине. Выставлен диагноз: Структурная фокальная эпилепсия. На фоне противоэпилептической терапии (окскарбазепин) приступы прекратились. В настоящее время принимает окскарбазепин в дозе 450 мг/сут, мемантин в дозе 5 мг/сут. На фоне терапии отмечается улучшение в развитии.



Рис. 3. Хроматограмма экзона 10 гена *WASF1* (NM_003931.3), содержащая патогенный нуклеотидный вариант rs1562159562 (*c.1516C>T*).

Fig. 3. Chromatogram of exon 10 of the *WASF1* gene (NM_003931.3) containing the pathogenic nucleotide variant rs1562159562 (*c.1516C>T*).

Дневной видео-ЭЭГ-мониторинг (ДВЭМ) в 4 года: наличие регионального замедления во сне в левой лобной области, в структуре которого регистрируются острые волны, возможно стёртые эпилептиформные паттерны.

ДВЭМ в 5 лет: повышен индекс диффузной β -активности. Во сне периодически единичные спайки, острые волны в структуре К-комплексов с акцентом в лобно-центрально-теменно-височных отделах — атипичные К-комплексы. В состоянии бодрствования — преходящее регионарное замедление в правой лобно-центрально-височной и левой лобной областях. Во сне — преходящее регионарное замедление в левой лобной, в единичных случаях с включением спайков, правой лобно-центральной, в единичных случаях с включением спайков, областей.

ДВЭМ в возрасте 6 лет: основная активность в пределах возрастной нормы на фоне картины чрезмерного убыстрения ритмики. Во сне отмечается повышенный индекс представленности β -волн. В состоянии бодрствования регистрируется периодическое региональное θ -замедление в правой лобно-центральной и в левой лобной областях. Во сне регистрируется периодическое региональное θ -, δ -замедление, представленное в левой лобной области, в единичных случаях с включением спайков и острых волн, амплитудой до 70 мкВ, реже в правой лобно-центральной области.

Повторный осмотр генетика в 7,5 года в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Физи-

ческое развитие среднее, гармоничное: пациент А. — рост 128 см, вес 26 кг, пациент Д. — рост 127 см, вес 24 кг. Особенности фенотипа близнецов: высокий лоб, монголоидный разрез глазных щелей, тонкий фильтр, полная нижняя губа, сточенные зубы, относительная прогения, диспластичные ротированные несколько оттопыренные ушные раковины, брахидактилия IV и V пальцев кистей, клинодактилия V пальца кистей, грубые изменения дерматоглифики (двусторонняя поперечная ладонная складка), гипоплазия дистальной сгибательной складки на IV пальцах кистей, широкое пупочное кольцо, вздутый живот, кифотическая осанка, вальгусная деформация голеней, плоско-вальгусная деформация стоп. Особенности фенотипа монозиготных близнецов приведены на **рис. 4**.

У близнецов отмечается нарушение координации движений, они испытывают трудности при беге, ползании, лазании, упражнениях с мячом, при выполнении заданий на мелкую моторику. Экспрессивная речь представлена звуками, элементами звукоподражания, вокализациями, первыми слогами отдельных слов, единичными слоговыми словами. Во время общения используют жесты. Понимание обращённой речи развито в большей степени, чем экспрессивная речь. Выполняют инструкции на бытовом уровне. Эмоциональные проявления не отличаются разнообразием. Познавательное развитие ниже возрастной нормы. Отмечаются следующие стереотипии: взмахи руками и потряхивание рук, хлопанье в ладоши, высовывание

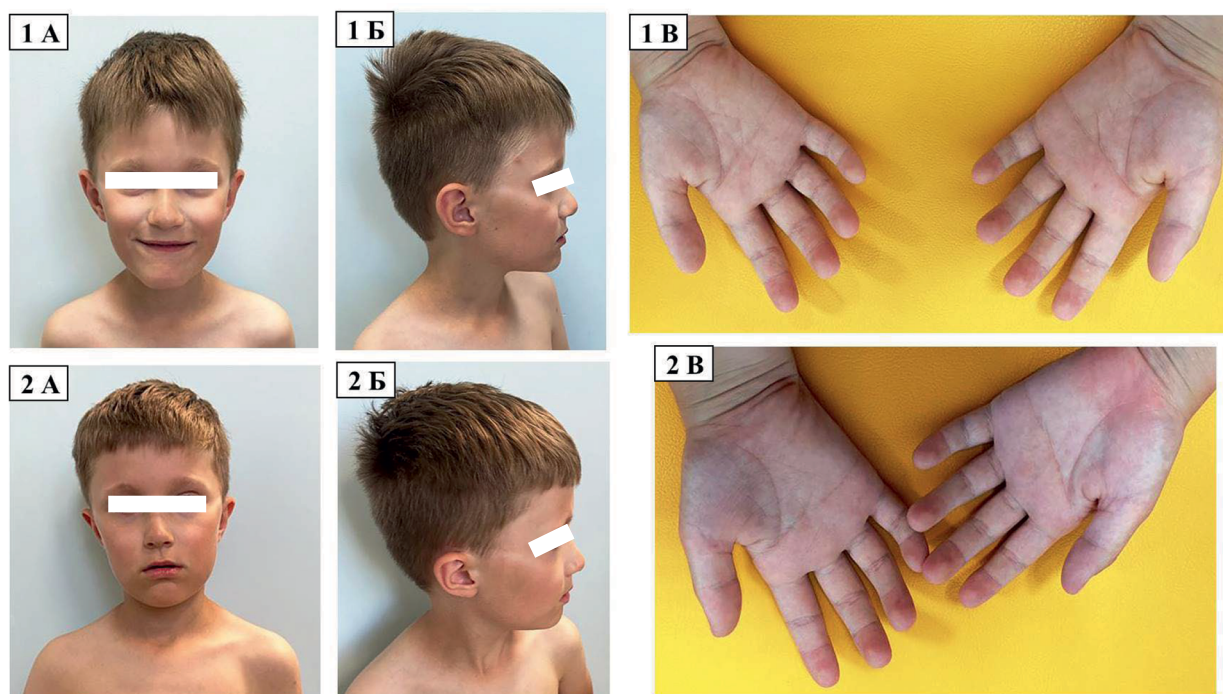


Рис. 4. Особенности фенотипа монозиготных близнецов в возрасте 8 лет.

1А, 1Б, 1В — пациент А; 2А, 2Б, 2В — пациент Д.

Fig. 4. Phenotype features of monozygotic twins aged 8 years.

1А, 1Б, 1В — patient А; 2А, 2Б, 2В — patient D.

языка, раскачивание, частые прикосновения к лицу, бруксизм.

Несмотря на очень сходную клиническую картину заболевания, у близнецов можно выделить некоторые различия: у пациента Д лучше интеллектуальное развитие, понимание обращённой речи, координация, он более сообразительный и послушный. У пациента А. в клинической картине присутствуют судороги, у него больше выражены стереотипии, и они более разнообразны, периодически отмечается гиперсаливация. Характер стереотипий у близнецов тоже различается: пациент Д. — часто высовывает язык и трясёт руками, пациент А. — раскачивается и хлопает в ладоши.

По результатам психолого-медико-педагогической комиссии обоим детям выставлен диагноз: Умственная отсталость лёгкой степени с нарушением поведения, системное недоразвитие речи тяжёлой степени, дизартрия тяжёлой степени, недоразвитие познавательной деятельности.

Мальчики обучаются по адаптированной образовательной программе и посещают коррекционно-развивающие занятия. На фоне проводимых занятий отмечается положительная динамика в моторном и речевом развитии. У близнецов улучшилось понимание, формируется абстрактное мышление, появляется много новых звуков, «зачатки» слов, улучшается координация и моторика (научились ходить вприсядку).

Обсуждение

Таким образом, нарушение развития нервной системы с отсутствием речи и вариабельными судорогами, обусловленное мутациями в гене *WASFI*, является редкой формой умственной отсталости с нарушением поведения. Нами был проведён анализ клинической картины у всех пациентов с NEDALVS. С учётом наших пациентов описано 17 больных, соотношение полов приблизительно одинаковое: 8 (47%) мальчиков и 9 (53%) девочек. Для большинства пациентов (53%) характерна умственная отсталость тяжёлой степени, у 30% пациентов — умеренная и лёгкая, у 3 младших пациентов отмечена задержка психоречевого развития. Судороги встречались у 70% пациентов и были представлены фокальными приступами с генерализованным тонико-клоническим компонентом, абсансами, инфантильными спазмами, височно-лобной эпилепсией с парциальными судорогами. У большинства речь была представлена отдельными словами (23%), вокализации и простые предложения использовали по 12% пациентов. У 18% больных речь отсутствовала. У отдельных пациентов описан регресс навыков. Почти половина пациентов (47%) могли самостоятельно ходить, причём у 29% отмечалась походка на широкой базе, ходьба отсутствовала у 12% пациентов. У 3 младших детей описана задержка моторного развития. Следует подчеркнуть, что все пациенты имели в анамнезе грубую задержку моторного развития, в среднем дети начинали самостоятельно сидеть в 13 мес, средний возраст начала само-

стоятельной ходьбы — 3,2 года. Мышечный тонус представлен мышечной гипотонией у трети пациентов, у отдельных больных — осевой гипотонией с гипертонусом в конечностях. Страбизм отмечался у трети пациентов, микроцефалия — у 12%. У некоторых пациентов описан высокий болевой порог. Самыми частыми МР-признаками были венатрикуломегалия (23% случаев) и задержка миелинизации (18%).

Аутистические проявления, включая различные варианты стереотипий (битие головой, бруксизм, выкручивание рук и другие ручные стереотипии), отмечались более чем у 40% пациентов. Частым клиническим симптомом является патология со стороны желудочно-кишечного тракта: у 35% больных отмечались трудности со вскармливанием и запоры. Почти у трети больных отмечаются признаки поражения соединительной ткани: плоскостопие — в 29% случаев, гипермобильный синдром — в 18%.

Следует подчеркнуть, что при NEDALVS, вероятно, отсутствуют характерные лицевые дизморфии. У пациентов описаны гипоплазия средней части лица (23%), удлинённое лицо, глубоко посаженные глаза (6%), монголоидный разрез глазных щелей (18%), в единичных случаях встречаются остальные стигмы дизэмбриогенеза: экзофтальм, страбизм, серые склеры, упрощённая форма ушных раковин, гипертелоризм сосков, длинные конические пальцы, изменения дерматоглифики, узкие стопы, короткая 3 или 4 плюсневая кости, жёсткие волосы, аномальная граница роста волос сзади, пятна цвета «кофе с молоком», меланоцитарные невусы. Небольшое число наблюдений и скудные описания фенотипа пациентов не позволяют сделать окончательный вывод о наличии специфических дизморфий. Наиболее частыми стигмами дизэмбриогенеза можно считать гипоплазию средней трети лица, удлинённое лицо, монголоидный разрез глазных щелей. Изменения дерматоглифики при этом заболевании ранее не были описаны, а у наших близнецов отмечается двусторонняя поперечная борозда ладоней [3–7].

Краткое представление клинического случая NEDALVS у монозиготных близнецов было сделано нами в 2022 г. на 8-м Конгрессе Европейской академии неврологии [8]. В настоящей публикации мы провели анализ клинической картины у всех пациентов с патогенным вариантом *c.1516 C>T (p.R506*)* в гене *WASFI* с учётом вновь описанных пациентов. Анализ включал 6 пациентов мужского и 3 пациента женского пола. У всех пациентов отмечались задержка моторного и психоречевого развития, умственная отсталость, судороги — у 5 пациентов, стереотипии — у 4, мышечная гипотония и страбизм — у 6. Изменения МРТ головного мозга были выявлены у 7 пациентов: у 5 — венатрикуломегалия, у 2 — пахи/полимикрогирия. Походка на широкой базе отмечалась у 4 больных. Средний возраст начала ходьбы в этой группе больных составил 2,3 года.

По сравнению с общей группой пациентов обращают на себя внимание более раннее начало ходьбы, наличие страбизма и вентрикуломегалии головного мозга у большинства пациентов. Похожее сопоставление было проведено ранее Х. Танг и соавт. в 2023 г. Результаты приведены в **таблице**.

Сравнительная характеристика пациентов с вариантом *c.1516 (p.R506*)* в гене *WASF1* (по материалам Х. Танг с соавт. [7] и результатам собственных наблюдений)

Comparative characteristics of patients with variant *c.1516 (p.R506*)* in the *WASF1* gene (based on materials from Х. Tang et al. [7] and the results of our own observations)

Признак Feature	Пациент Patient								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Пол Sex	М М	М М	М М	М М	Ж F	Ж F	Ж F	М М	М М
Возраст (последнего осмотра) Age (last examination)	21 год 21 years	23 года 23 years	23 года 23 years	7 лет 7 years	6 лет 6 years	2 года 4 мес 2 years 4 month	1 год 4 мес 1 years 4 month	7 лет 7 years	7 лет 7 years
Задержка моторного развития Delayed motor development	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Возраст начала самостоятельной ходьбы Age at walking	4 года 4 years	3 года 3 years	2 года 1 мес 2 years 1 month	2 года 2 years	2 года 2 years	Н/д N/a	1 год 4 мес 1 years 4 month	2 года 2 years	2 года 2 years
Задержка и психоречевого развития/ умственная отсталость Impaired intellectual development	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Речь Speech	Отдельные слова Single words	Простые предложения Simple sentences	Отдельные слова Single words	Отсутствие слов, вокализации Absent language, vocalizations	Отсутствие слов, жесты Absent language, non-verbal	Н/д N/a	Н/д N/a	Отдельные слова Single words	Отдельные слова Single words
Судороги/ возраст манифестации Seizures/age of onset	+/- 8 лет +/-from 8 years	+/- 6 лет +/-from 6 years	—	+	+	—	—	—	+/- 4 лет +/-from 4 years
Стереотипии Stereotypies	Н/д N/a	Н/д N/a	Н/д N/a	+	-	Н/д N/a	+	+	+
Мышечный тонус Muscle tone	Гипотония Hypotonia	Гипотония Hypotonia	Гипотония Hypotonia	Аксиальная гипотония Axial hypotonia	Гипотония Hypotonia	Гипотония Hypotonia	Норма Normal	Гипотония Hypotonia	Гипотония Hypotonia
Страбизм Strabismus	+	—	+	+	+	+	+	+	+
MPT головного мозга Brain MRI	Скучное перивентрикулярное белое вещество, вентрикуломегалия Scarce periventricular white matter, ventriculomegaly	Норма Normal	Вентрикуломегалия Ventriculomegaly	Вентрикуломегалия Ventriculomegaly	Норма Normal	Односторонняя вентрикуломегалия, изменения сигнала в мозжечке Unilateral ventriculomegaly, signal changes in the cerebellum	Вентрикуломегалия Ventriculomegaly	Пахигирия/полимикрогирия Pachygyria/polymicrogyria	Пахигирия/полимикрогирия Pachygyria/polymicrogyria

Продолжение таблицы см. на стр. 53
Continuation of the table see on the page 53

Начало таблицы см. на стр. 52
 Beginning of the table see on the page 52

Признак Feature	Пациент Patient								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Походка на широкой базе, плохой баланс Wide-based gait, poor balance	+	—	+	Н/д N/a	—	Н/д N/a	Н/д N/a	+	+
Высокая толерантность к боли High pain tolerance	+	—	+(ауто-агрессия) +(self-aggression)	Н/д N/a	—	Н/д N/a	Н/д N/a	—	—
Особенности фенотипа: Phenotype features									
длинное лицо long face	—	—	Н/д N/a	+	—	—	Н/д N/a	+	+
гипоплазия средней трети лица midface hypoplasia	+	+	Н/д N/a	—	+	+	Н/д N/a	—	—
монголоидный разрез глаз upslanting palpebral fissures	Н/д N/a	Н/д N/a	Н/д N/a	Н/д N/a	+	Н/д N/a	Н/д N/a	+	+
Описание Description	[3]	[3]	[3]	[4]	[6]	[7]	[7]	Наш пациент Our patient	Наш пациент Our patient

Примечание. М — мужчины; Ж — женщины. Н/д — нет данных.
Note. M — male; F — female. N/a — no data available.

Врождённые пороки головного мозга в виде полимикрогирии/пахигирии описываются при этом заболевании впервые в мире. Поскольку продукт гена *WASF1* принимает участие в процессах миграции и преимущественно экспрессируется в центральной нервной системе, можно предположить, что пахи/полимикрогирия у наших пациентов обусловлена мутацией в гене *WASF1*, и они представляют собой первый в мире описанный случай с врождёнными пороками развития головного мозга при этом заболевании. С другой стороны, у наших пациентов отмечалось течение острой ЦМВ-инфекции в раннем детском возрасте (определялись иммуноглобулины G и M к ЦМВ), и первоначально локальное изменение citoархитектоники головного мозга связывалось с течением вирусной инфекции в период беременности. В этом случае можно предположить, что формирование врождённых пороков развития может объясняться совместным действием нескольких факторов на формирующийся головной мозг.

В нейроонтогенезе происходит ряд морфогенетических процессов (например, направленный рост аксонов), приводящих к формированию нервной системы. Развивающийся аксон нервной клетки прокладывает путь с помощью конуса роста аксона. Ключевую роль

в движении конуса роста играют процессы полимеризации и деполимеризации актиновых филаментов [9, 10].

Миграция клеток осуществляется с помощью образования мембранных выступов — ламеллиподий и филоподий на переднем крае клеток (**рис. 5**). Сеть цитоскелета на ведущем конце ламеллиподии содержит интенсивно удлиняющиеся и ветвящиеся актиновые нити. Ламеллиподии отвечают за процесс перемещения клетки в пространстве. Филоподии — это цилиндрические непостоянные структуры, состоящие из пучка 15–20 параллельных актиновых филаментов. Считается, что в миграции клеток филоподия выполняет в основном «исследовательскую» функцию посредством анализа химического градиента и определения направленности миграции [9, 10].

Полимеризация актина контролируется сложным комплексом белков и их внутренних взаимодействий. За процесс элонгации отвечают белки формины, Ena/VASP и др. Ведущую роль в процессе ветвления актина в ламеллиподиях занимает комплекс Arp2/3, который прикрепляется сбоку к исходному («материнскому») филаменту и инициирует рост нового («дочернего») филамента под углом 70° к исходному. В результате удлинения таких дочерних филаментов формируется разветвлённая

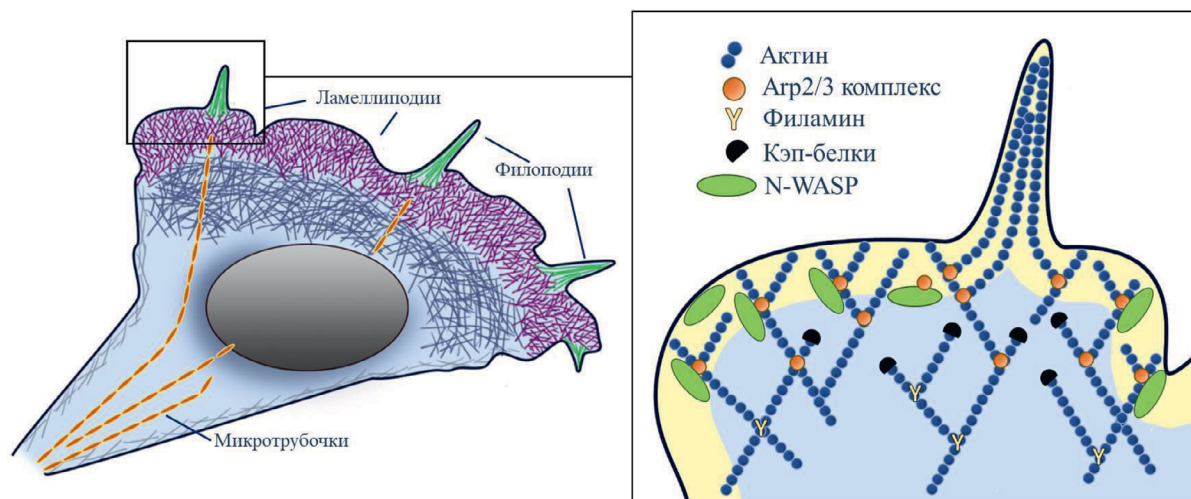


Рис. 5. Организация белкового комплекса в ламеллиподии.

Полимеризация актина происходит путём удлинения и ветвления его нитей. N-WASP активирует комплекс Arp2/3, отвечающий за ветвление «материнских» актиновых филаментов. Концы завершённых нитей покрываются кэп-белками, места ветвления соединяются филамином, а белки WASP и Arp2/3 участвуют в дальнейших процессах полимеризации других нитей актина, формируя ламеллиподии и обеспечивая движение клетки.

Fig. 5. Organization of the protein complex in lamellipodia.

Actin polymerization occurs by elongation and branching of its filaments. N-WASP activates the Arp2/3 complex, which is responsible for the branching of “mother” actin filaments. The ends of the completed filaments are covered with cap proteins, the branch sites are connected by filamin, and the WASP and Arp2/3 proteins participate in further polymerization of other actin filaments, forming lamellipodia and ensuring cell movement.

актиновая сеть. Завершённые концы более старых нитей покрывают кэпирующие белки, которые не позволяют им деполимеризоваться, и в состоянии покоя конец актиновой нити обычно покрыт кэппинг-белком. Однако из-за низкой собственной способности к нуклеации Arp2/3 нуждается в активации белками семейства WASP. Этот процесс регулируется путём передачи сигнала через белковый каскад, начинающийся с ГТФазы Rac1 (активация) или ГТФазы RhoA (ингибирование) [9].

Белок WASF1 является ключевым компонентом большого регуляторного комплекса WAVE (WRC), необходимого для полимеризации актина. N-WASP с помощью WCA-домена связывается непосредственно с Arp2/3, стабилизируя его ядро нуклеации и поставляя первый мономер актина для запуска синтеза «дочернего» филамента [11].

С доменом WH1 на N-конце белка WASP связываются белки Eps/VASP, которые в данном случае усиливают действие N-WASP и способствуют сборке актина комплексом Arp2/3. Независимо от WASP белки Eps/Vasp самостоятельно принимают участие в элонгации длинных цепей актина и образовании филоподий, блокируя процесс кэпирования [12].

Взаимодействие WCA-домена С-конца с комплексом Arp2/3 регулирует ветвление и полимеризацию актина в ламеллиподиях. Поэтому мутации в гене *WASF1* приводят к нарушению ремоделирования актина во время образования ламеллиподий. N-концевой домен WH1, вероятнее всего, отвечает за процесс формирования филоподий [3, 5, 7].

Таким образом, с учётом всего вышеизложенного можно предположить, что ген *WASF1* принимает участие в формировании пороков головного мозга и одним из клинических симптомов NEDALVS является дизгенез коры больших полушарий.

Следует подчеркнуть важность методов высокопроизводительного секвенирования при диагностике этого редкого заболевания, поскольку неспецифичность клинической симптоматики и отсутствие характерных стигм дизэмбриогенеза затрудняют клиническую диагностику.

Закключение

Таким образом, гетерозиготные мутации в гене *WASF1* вызывают редкую форму умственной отсталости — нарушение развития нервной системы с отсутствием речи и вариабельными судорогами (*WASF1*-ассоциированное расстройство развития нервной системы). Приведённое нами описание клинического случая NEDALVS у монозиготных близнецов является первым в России. Также было впервые сообщено о наличии пахи/полимикригии головного мозга при этом состоянии. В последние годы методы высокопроизводительного секвенирования становятся диагностическим тестом первой линии для выявления генетической этиологии нарушений развития нервной системы из-за крайне варьирующейся и неспецифической клинической картины [14]. Точный генетический диагноз необходим для правильной тактики ведения пациента и прогноза дальнейшего деторождения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Morris-Rosendahl D.J., Crocq M.A. Neurodevelopmental disorders-the history and future of a diagnostic concept. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2020; 22(1): 65–72. <https://doi.org/10.31887/dens.2020.22.1/macroqc>
2. Sabariego-Navarro M., Fernández-Blanco Á., Sierra C., Dierssen M. Neurodevelopmental disorders: 2022 update. *Free Neuropathol.* 2022; 3: 3–8. <https://doi.org/10.17879/freeneuropathology-2022-3801>
3. Ito Y., Carss K.J., Duarte S.T., Hartley T., Keren B., Kurian M.A., et al. De Novo Truncating Mutations in WASF1 Cause Intellectual Disability with Seizures. *Am. J. Hum. Genet.* 2018; 103(1): 144–53. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.06.001>
4. Srivastava S., Macke E.L., Swanson L.C., Coulter D., Klee E.W., Mullegama S.V., et al. Expansion of the genotypic and phenotypic spectrum of WASF1-related neurodevelopmental disorder. *Brain Sci.* 2021; 11(7): 931. <https://doi.org/10.3390/brainsci11070931>
5. Zhao A., Zhou R., Gu Q., Liu M., Zhang B., Huang J., et al. Trio exome sequencing identified a novel de novo WASF1 missense variant leading to recurrent site substitution in a Chinese patient with developmental delay, microcephaly, and early-onset seizures: A mutational hotspot p.Trp161 and literature review. *Clin. Chim. Acta.* 2021; 523: 10–8. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.08.030>
6. Shimojima Yamamoto K., Yanagishita T., Yamamoto H., Miyamoto Y., Nagata M., Ishihara Y., et al. Recurrent de novo pathogenic variant of WASF1 in a Japanese patient with neurodevelopmental disorder with absent language and variable seizures. *Hum. Genome Var.* 2021; 8(1): 43. <https://doi.org/10.1038/s41439-021-00176-4>
7. Tang X., Liu G., Lin L., Xiao N., Chen Y. The recurrent WASF1 nonsense variant identified in two unaffected Chinese families with neurodevelopmental disorder: case report and review of the literatures. *BMC Med. Genomics.* 2023; 16(1): 203. <https://doi.org/10.1186/s12920-023-01630-8>
8. Kondakova O., Savostyanov K., Pushkov A., Kanivets M., Lyalina A., Davidova N., et al. Pachygyria in Russian monozygotic twins due to WASF1 mutation. *Eur. J. Neurol.* 2022; 29(Suppl. 1): 838–918. <https://doi.org/10.1111/ene.15467>
9. Schaks M., Giannone G., Rottner K. Actin dynamics in cell migration. *Essays Biochem.* 2019; 63(5): 483–95. <https://doi.org/10.1042/ebc20190015>
10. Чемерис А.С., Вахрушева А.В., Деркачева Н.И., Соколова О.С. Регуляция комплексом Arp2/3 преобразований актинового цитоскелета в клетке. Обзор. *Вестник Московского университета. Серия 16: Биология.* 2018; 73(1): 3–9. <https://elibrary.ru/ymcdfp>
11. Pollitt A.Y., Insall R.H. WASP and SCAR/WAVE proteins: the drivers of actin assembly. *J. Cell Sci.* 2009; 122(Pt. 15): 2575–8. <https://doi.org/10.1242/jcs.023879>
12. Chen X.J., Squarr A.J., Stephan R., Chen B., Higgins T.E., Barry D.J., et al. Ena/VASP proteins cooperate with the WAVE complex to regulate the actin cytoskeleton. *Dev. Cell.* 2014; 30(5): 569–84. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2014.08.001>
13. Александрова А.Ю. Пластичность механизмов миграции опухолевых клеток: приобретение новых свойств или возврат к «хорошо забытым» старым. Обзор. *Биохимия.* 2014; 79(9): 1169–87. <https://elibrary.ru/snqwsr>
14. Савостьянов К.В. *Современные алгоритмы генетической диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов.* М.: Полиграфист и издатель; 2022. <https://elibrary.ru/rduzgh>

REFERENCES

1. Morris-Rosendahl D.J., Crocq M.A. Neurodevelopmental disorders-the history and future of a diagnostic concept. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2020; 22(1): 65–72. <https://doi.org/10.31887/dens.2020.22.1/macroqc>
2. Sabariego-Navarro M., Fernández-Blanco Á., Sierra C., Dierssen M. Neurodevelopmental disorders: 2022 update. *Free Neuropathol.* 2022; 3: 3–8. <https://doi.org/10.17879/freeneuropathology-2022-3801>
3. Ito Y., Carss K.J., Duarte S.T., Hartley T., Keren B., Kurian M.A., et al. De Novo Truncating Mutations in WASF1 Cause Intellectual Disability with Seizures. *Am. J. Hum. Genet.* 2018; 103(1): 144–53. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.06.001>
4. Srivastava S., Macke E.L., Swanson L.C., Coulter D., Klee E.W., Mullegama S.V., et al. Expansion of the genotypic and phenotypic spectrum of WASF1-related neurodevelopmental disorder. *Brain Sci.* 2021; 11(7): 931. <https://doi.org/10.3390/brainsci11070931>
5. Zhao A., Zhou R., Gu Q., Liu M., Zhang B., Huang J., et al. Trio exome sequencing identified a novel de novo WASF1 missense variant leading to recurrent site substitution in a Chinese patient with developmental delay, microcephaly, and early-onset seizures: A mutational hotspot p.Trp161 and literature review. *Clin. Chim. Acta.* 2021; 523: 10–8. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.08.030>
6. Shimojima Yamamoto K., Yanagishita T., Yamamoto H., Miyamoto Y., Nagata M., Ishihara Y., et al. Recurrent de novo pathogenic variant of WASF1 in a Japanese patient with neurodevelopmental disorder with absent language and variable seizures. *Hum. Genome Var.* 2021; 8(1): 43. <https://doi.org/10.1038/s41439-021-00176-4>
7. Tang X., Liu G., Lin L., Xiao N., Chen Y. The recurrent WASF1 nonsense variant identified in two unaffected Chinese families with neurodevelopmental disorder: case report and review of the literatures. *BMC Med. Genomics.* 2023; 16(1): 203. <https://doi.org/10.1186/s12920-023-01630-8>
8. Kondakova O., Savostyanov K., Pushkov A., Kanivets M., Lyalina A., Davidova N., et al. Pachygyria in Russian monozygotic twins due to WASF1 mutation. *Eur. J. Neurol.* 2022; 29(Suppl. 1): 838–918. <https://doi.org/10.1111/ene.15467>
9. Schaks M., Giannone G., Rottner K. Actin dynamics in cell migration. *Essays Biochem.* 2019; 63(5): 483–95. <https://doi.org/10.1042/ebc20190015>
10. Chemeris A.S., Vakhrusheva A.V., Derkacheva N.I., Sokolova O.S. Regulation of the actin cytoskeleton transformation in the cell by ARP2/3 complex. Review. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16: Biologiya.* 2018; 73(1): 3–9. <https://doi.org/10.3103/S0096392518010042> <https://elibrary.ru/uxmlte>
11. Pollitt A.Y., Insall R.H. WASP and SCAR/WAVE proteins: the drivers of actin assembly. *J. Cell Sci.* 2009; 122(Pt. 15): 2575–8. <https://doi.org/10.1242/jcs.023879>
12. Chen X.J., Squarr A.J., Stephan R., Chen B., Higgins T.E., Barry D.J., et al. Ena/VASP proteins cooperate with the WAVE complex to regulate the actin cytoskeleton. *Dev. Cell.* 2014; 30(5): 569–84. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2014.08.001>
13. Aleksandrova A.Yu. Plasticity of tumor cell migration: Acquisition of new properties or return to the past? Review. *Biokhimiya.* 2014; 79(9): 947–63. <https://doi.org/10.1134/S0006297914090107> <https://elibrary.ru/vacmkj>
14. Savost'yanov K.V. *Modern Algorithms for the Genetic Diagnosis of Rare Hereditary Diseases in Russian Patients [Sovremennye algoritmy geneticheskoy diagnostiki redkikh nasledstvennykh bolezney u rossiyskikh patsientov].* Moscow: Poligrafist i izdatel'; 2022. <https://elibrary.ru/rduzgh> (in Russian)

Информация об авторах

Кондакова Ольга Борисовна, канд. мед. наук, зав. отделением медицинской генетики МГЦ ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, eLibrary SPIN: 9066-3698 <https://orcid.org/0000-0002-6316-9992> E-mail: kondakova.ob@nczd.ru

Гудкова Анастасия Павловна, студент 6 курса института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0000-9568-0747> E-mail: bluestarfff@mail.ru

Гребенкин Дмитрий Игоревич, врач-генетик отделения медицинской генетики МГЦ, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, AuthorID: 1023166 <https://orcid.org/0000-0002-0551-5869> E-mail: grebenkin.di@nczd.ru

Демьянов Семен Валерьевич, лаборант лаб. медицинской геномики, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, eLibrary SPIN: 3874-8540 <https://orcid.org/0000-0002-1893-7198> E-mail: sema.demyanov@mail.ru

Давыдова Юлия Игоревна, врач-генетик отделения медицинской генетики МГЦ, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5978-854X> E-mail: davydova.iui@nczd.ru

Лялина Анастасия Андреевна, врач-генетик отделения медицинской генетики МГЦ, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5657-7851> E-mail: lialina.aa@nczd.ru

Канивец Илья Вячеславович, канд. мед. наук, врач — лабораторный генетик лаб. молекулярной генетической диагностики, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, eLibrary SPIN: 4204-3575 <https://orcid.org/0000-0001-5821-9783> E-mail: dr.kanivets@genomed.ru

Жанин Илья Сергеевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. медицинской геномики, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, eLibrary SPIN: 6108-2016 <https://orcid.org/0000-0003-1423-0379> E-mail: zhanin.is@nczd.ru

Пушков Александр Алексеевич, канд. биол. наук, ведущ. науч. сотр. лаб. медицинской геномики, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, eLibrary SPIN: 2928-5764 <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063> E-mail: pushkovaa@nczd.ru

Савостьянов Кирилл Викторович, доктор биол. наук, начальник Медико-генетического центра, зав. лаб. медицинской геномики, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, eLibrary SPIN: 6377-3090 <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171> E-mail: savostyanovkv@nczd.ru

Information about the authors:

Olga B. Kondakova, MD, Ph.D., Head, Department of medical genetics, Medical Genetics Center, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-6316-9992> E-mail: kondakova.ob@nczd.ru

Anastasia P. Gudkova, 6th year student, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0000-9568-0747> E-mail: bluestarfff@mail.ru

Dmitry I. Grebenkin, geneticist, Department of medical genetics, Medical Genetics Center, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0551-5869> E-mail: grebenkin.di@nczd.ru

Semen V. Demyanov, laboratory assistant, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-1893-7198> E-mail: sema.demyanov@mail.ru

Iuliia I. Davydova, geneticist, Department of medical genetics, Medical Genetics Center, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5978-854X> E-mail: davydova.iui@nczd.ru

Anastasia A. Lyalina, geneticist, Department of medical genetics, Medical Genetics Center, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5657-7851> E-mail: lialina.aa@nczd.ru

Ilya V. Kanivets, MD, Ph.D., doctor — laboratory geneticist, Laboratory of molecular genetic diagnostics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5821-9783> E-mail: kanivets.iv@nczd.ru

Ilya S. Zhanin, MD, Ph.D., senior researcher, Laboratory of medical genomics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-1423-0379> E-mail: zhanin.is@nczd.ru

Alexander A. Pushkov, MD, Ph.D., leading researcher, Laboratory of medical genomics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063> E-mail: pushkovaa@nczd.ru

Kirill V. Savostyanov, MD, Ph.D., DSci., Head, Medical Genetics Center, Head, Laboratory of medical genomics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171> E-mail: savostyanovkv@nczd.ru