

## Клинико-генетические характеристики синдрома Бош–Бунстра–Шаафа, обусловленного вновь выявленными мутациями в гене *NR2F1*

Е.Л. Дадали, А.О. Боровиков, О.А. Шагина, О.Л. Миронович

ФГБУ «Медико-генетический центр им. академика Н.П. Бочкова»; Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Елена Леонидовна Дадали genclinic@yandex.ru

Синдром Бош–Бунстра–Шаафа – аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутациями в гене *NR2F1*. Клинические проявления характеризуются сочетанием атрофии и/или гипоплазии зрительных нервов, задержкой моторного развития, интеллектуальным дефицитом, судорогами, гипотонией и гипоплазией мозолистого тела. В статье представлено описание клинико-генетических характеристик 2 больных с синдромом Бош–Бунстра–Шаафа с вновь выявленными миссенс-мутациями с.329T>C (р. Phe110Ser) и с.413G>A (р. Cys138Tyr) в гене *NR2F1*. Показано существование полиморфизма клинических проявлений синдрома и обоснована необходимость использования секвенирования экзозом в диагностике нейроофтальмологических заболеваний.

**Ключевые слова:** синдром Бош–Бунстра–Шаафа, секвенирование экзозом, *NR2F1*

**Для цитирования:** Дадали Е.Л., Боровиков А.О., Шагина О.А., Миронович О.Л. Клинико-генетические характеристики двух больных с синдромом Бош–Бунстра–Шаафа, обусловленным вновь выявленными мутациями в гене *NR2F1*. Нервно-мышечные болезни 2020;10(4):38–42.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-4-38-42



### Clinical and genetic characteristics of the Bosch–Boonstra–Schaaf syndrome due to novel mutations in the *NR2F1* gene

E.L. Dadali, A.O. Borovikov, O.A. Shchagina, O.L. Mironovich

Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia

Bosch–Boonstra–Schaaf optic atrophy is autosomal dominant disorder caused by mutations in the *NR2F1* gene. Its common features include optic atrophy and/or hypoplasia, developmental delay, intellectual disability, attention deficit disorder, autism spectrum disorder, seizures, hearing defects, spasticity, hypotonia, and thinning of the corpus callosum. We report of the clinical and genetic characteristics of two patients with Bosch–Boonstra–Schaaf syndrome with newly detected of the missense mutations с.329T>C (р. Phe110Ser) and с.413G>A (р. Cys138Tyr) in the gene *NR2F1*. The existence of a polymorphism of the clinical manifestations of the syndrome has been shown, and the necessity of using exome sequencing in the diagnosis of neuro-ophthalmic diseases has been substantiated.

**Key words:** Bosch–Boonstra–Schaaf syndrome, whole-exome sequencing, *NR2F1*

**For citation:** Dadali E.L., Borovikov A.O., Shchagina O.A., Mironovich O.L. Clinical and genetic characteristics of the Bosch–Boonstra–Schaaf syndrome due to novel mutations in the *NR2F1* gene. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020;10(4):38–42. (In Russ.)

#### Введение

Синдром Бош–Бунстра–Шаафа (СББШ) – редкое аутосомно-доминантное заболевание, возникающее в результате гетерозиготных мутаций в гене *NR2F1*, локализованном на хромосоме 5q15. Клинические проявления характеризуются сочетанием атрофии/гипоплазии зрительных нервов, задержки психоречевого развития и различной очаговой неврологической симптоматики. Впервые наличие мутации в гене *NR2F1* обнаружили К.К. Brown и соавт. в 2009 г. у ребенка с нейросенсорной глухотой, страбизмом, задержкой

психомоторного развития и дизморфическими чертами [1]. При изучении кариотипа у обследованного ребенка выявлено наличие инверсии в области длинного плеча хромосомы 5. В результате проведения FISH-анализа показано существование микроделеции в точке разрыва размером 400–500 тыс. пар нуклеотидов, в зону которой попадали 8 генов. Одним из генов, этиологическая роль которых оказалась наиболее вероятной в связи с анализом функций его белкового продукта, был ген *NR2F1*. В 2014 г. D.G. Bosch и соавт. впервые описали 3 случая сочетания гипоплазии

и атрофии зрительных нервов и интеллектуального дефицита с наличием миссенс-мутаций в гене *NR2F1*, подтвердив тем самым этиологическую роль гена в развитии заболевания [2]. Показано, что белковый продукт гена являлся транскрипционным фактором семейства орфанных рецепторов стероидных/тиреоидных гормонов, играющих важную роль в нейрогенезе и дифференцировке клеток нервного гребня в эмбриогенезе [3]. Функционирование этого белка обеспечивает баланс кортикального паттерна между моторными и сенсорными областями мозга.

К настоящему времени описаны 36 мутаций в гене, 24 из которых — однонуклеотидные замены (миссенс/нонсенс-мутации), 11 — делеции различных размеров и 1 — комбинированная хромосомная перестройка с включением локуса гена [1, 4–8]. Обнаружен полиморфизм клинических признаков у больных с различными типами мутаций, нарушающими аминокислотную последовательность отдельных доменов белка, что, по мнению большинства авторов, обуславливает необходимость продолжения исследований, направленных на выявление клинико-генетических корреляций при СББШ [2, 9, 10]. Результаты таких исследований позволят оптимизировать диагностику заболевания и прогнозировать тяжесть клинических проявлений у больных с различной локализацией и типами мутаций в гене.

**Цель настоящего исследования** — впервые описать клинические характеристики СББШ, обусловленного вновь выявленными мутациями в гене *NR2F1*, на примере 2 российских больных.

#### Материалы и методы исследования

Диагностика заболевания проводилась на основании генеалогического анализа, клинического осмотра, результатов проведения электроэнцефалографии (ЭЭГ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, электроретинографии и вызванных зрительных потенциалов. ЭЭГ-видеомониторинг проводился с функциональными пробами с использованием международной системы наложения электродов «10–20» и дополнительных электродов для записи электрокардиографии.

Идентификация генетического варианта осуществлялась на основании использования секвенирование экзома нового поколения методом NGS. Для подтверждения патогенности выявленных нуклеотидных замен использовано автоматическое прямое секвенирование по Сенгеру.

Выделение геномной ДНК проводилось из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реактивов для выделения Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) по протоколу производителя. Для пробоподготовки использовали реактивы Illumina TruSeq DNA Exome. Секвенирование проведено на приборе Illumina NextSeq 500 методом парно-кон-

цевого чтения ( $2 \times 75$  пар оснований). Среднее покрытие полного экзома пациента составило  $\times 98,5$ ; количество таргетных областей с покрытием  $\geq 10 \times 93,16$  %, равномерность покрытия (uniformity Pct  $>0.2 \times \text{mean}$ )  $\times 83,4$  %.

Для картирования полученных последовательностей на референсный геном GRCh37 (hg19) использовали программное обеспечение BWA. Для дальнейшего анализа выявленных вариантов применяли алгоритмы GATK. Аннотация вариантов проведена с использованием программного обеспечения Illumina BaseSpace® Variant Interpreter. Патогенность вновь выявленных мутаций определяли с использованием программ прогнозирования Polyphen2, MutationTaster, Provean и SIFT. Выявленные у пациентов варианты были верифицированы с использованием метода прямого секвенирования по Сенгеру с использованием ДНК пробандов и родителей.

Родители пациентов подписали информированное согласие на проведение исследования и публикацию анонимных данных.

#### Клинико-генетические характеристики пациентов

**Пациент А., 2,5 лет, единственный ребенок в семье.** Родился от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания, аппендэктомией на сроке 8 нед. Роды на сроке 40 нед, затяжные. Родился с массой тела 3,4 кг, ростом 52 см. Закричал после реанимационных мероприятий. Оценка по Апгар 7/7 баллов. В роддоме отмечены мышечная гипотония, синдром угнетения центральной нервной системы, грудь взял только на 3-и сутки. В возрасте 3 мес родители впервые заметили, что ребенок не следит за игрушками, не фиксирует взгляд и не держит голову. При офтальмологическом осмотре диагностирована частичная атрофия дисков зрительных нервов (ДЗН) с сужением их дорзальных отделов. При неврологическом осмотре в возрасте 6 мес отмечена задержка темпов моторного и предречевого развития. Ребенок не держал голову, не садился, не переворачивался, был безразличен к окружающему, не гулил. В 7 мес без видимой причины впервые возникли инфантильные спазмы. При проведении ночного видео-ЭЭГ мониторинга обнаружены замедление основной активности, региональная эпилептиформная активность в височно-теменных отведениях обоих полушарий в виде комплексов пик–волна. Эпилептические приступы во время проведения исследования не зарегистрированы, однако, учитывая данные ЭЭГ, назначена терапия конвулексом, в результате которой интенсивность судорог удалось снизить, а через 6 мес полностью купировать. При МРТ выявлены признаки незрелости мозга, регистрировался инфантильный релаксационный паттерн от белого вещества мозга.

При осмотре в возрасте 2,5 лет физическое развитие соответствовало возрастным нормам. Отмечено отставание в психоречевом и моторном развитии и нерезко выраженные дизморфические черты лица: короткий

вздернутый нос, оттопыренные низкорасположенные ушные раковины, долихоцефальная форма черепа. Ребенок самостоятельно садился, однако ходил неуверенно, только с поддержкой. Отмечалась диффузная мышечная гипотония. Сухожильные рефлексы с рук и ног усилены, без четкой разницы сторон и патологических стопных знаков. Отмечался среднеразмашистый нистагм, взгляд не фиксировал, однако зрачки реагировали на свет. Экспрессивная речь отсутствовала. Инструкции не выполнял. Навыки опрятности и самообслуживания сформированы не были. Судороги не повторялись с 1 года 3 мес, и на момент осмотра ребенок не принимал противосудорожные препараты. При проведении аудиологического обследования признаков кондуктивной и нейросенсорной тугоухости не выявлено. При офтальмологическом обследовании обнаружена гипоплазия ДЗН, ступенчатость границ. Патологии макулярной области и периферии глазного дна не выявлено. При исследовании зрительных вызванных потенциалов диагностировано грубое нарушение функции волокон зрительного нерва. Амплитуда ответов составила 10 % от нормы, скорость проведения импульса была значительно замедлена, функция фоторецепторного слоя макулярной области снижена. Полученные результаты свидетельствовали о выраженной гипоплазии зрительного нерва.

Для уточнения диагноза проведено полное секвенирование экзома. Выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация с.329T>C (р.Phe110Ser) в экзоне 1 гена NR2F1 NM\_0055654.5 Мутация не была зарегистрирована в контрольных выборках 1000 геномов ESP6500 и ExAC. Программы прогноза патогенности оценивали данную мутацию как вероятно патогенную. При проведении автоматического секвенирования по Сенгеру гена NR2F1 наличие мутации у ребенка подтверждено, у родителей мутация не обнаружена, что свидетельствовало о ее происхождении de novo.

**Пациент Б.,** 10 мес, единственный ребенок в семье. Родился в браке супругов, не состоявших в кровном родстве, от 3-й беременности (первые 2 закончились самопроизвольным прерыванием в I триместре). Беременность протекала на фоне фосфолипидного синдрома. Роды в срок, путем планового кесарева сечения, при рождении масса тела 4 кг, рост 54 см. Оценка по Ангар 7/8 баллов. Со слов родителей, при осмотре ребенка педиатром до 3 мес патологии не выявлено. В 3 мес после плановой прививки впервые возникли афебрильные инфантильные спазмы. Назначена терапия сабрилом. Однако судороги полностью купировать не удалось. При осмотре в возрасте 10 мес — физическое развитие согласно возрасту. Рост 76 см, масса тела 8,5 кг, окружность головы 46,5 см. Ребенок хорошо удерживал голову, переворачивался, сидел без поддержки. При неврологическом осмотре отмечены снижение сухожильных рефлексов с рук и ног, умеренная диффузная мышечная гипотония, оромандибулярные дискинезии. Ребенок не гулил, но реагировал на речь родителей улыбкой, при проведении аудиологического

скрининга патологий не выявлено. При проведении 4-часового видео-ЭЭГ-мониторинга основная активность в пределах возрастной нормы. В левой затылочно-теменной области зарегистрирована эпилептиформная активность амплитудой до 100 мкВ в виде единичных острых волн, а также редких спайков, комплексов острая—медленная волна. При проведении МРТ головного мозга выявлены возрастная структурная незрелость, асимметрия затылочных долей, истончение мозолистого тела.

При офтальмоскопии диагностирована гиперметропия средней степени с астигматизмом, побледнение и уменьшение размеров ДЗН, которые были окружены склеральным кольцом. По всей сетчатке отмечалось легкое перераспределение пигмента, макулярная область не дифференцировалась. При исследовании зрительных вызванных потенциалов выявлено значительное нарушение их конфигурации и резкое снижение амплитуды. Проведенные исследования позволили сделать заключение о наличии врожденной гипоплазии ДЗН.

В результате секвенирования полного экзома обнаружена ранее не описанная гетерозиготная мутация с.414 C>G (р.Cys138Trp) NM\_005654.5 в экзоне 1 гена NR2F1. Выявленный вариант не зарегистрирован в популяционной базе GnomAD. Программы прогноза патогенности (Mutation Taster, SIFT, PROVEAN, PolyPhen-2, UMD-predictor) оценивали данную мутацию как патогенную.

Наличие данной мутации у ребенка подтверждено секвенированием по Сенгеру. У родителей мутации не выявлено.

### Обсуждение

В последние годы увеличивается количество описаний моногенных нейроофтальмологических заболеваний, характеризующихся сочетанным поражением зрительного нерва и различных отделов центральной нервной системы. Гипоплазия или атрофия зрительного нерва — распространенные врожденные аномалии, которые могут возникать изолированно или являться частью спектра пороков различных структур головного мозга, прежде всего гипофиза и прозрачной перегородки [11, 12]. В большинстве случаев эти пороки возникают в результате воздействия неблагоприятных факторов внешней среды. Однако к настоящему времени описано более десятка наследственных заболеваний и синдромов с манифестацией в младенческом возрасте, в клинической картине которых наблюдается сочетание атрофии или гипоплазии зрительных нервов с нервно-мышечной патологией, спастической параплегией, судорогами, экстрапирамидными симптомами, спиноцеребеллярной атаксией и задержкой психомоторного развития [9, 13–15]. Атрофия зрительных нервов может предшествовать появлению неврологической симптоматики или формироваться спустя несколько месяцев или лет после возникновения симптомов поражения нервной системы.

Одним из редких наследственных синдромов, характеризующихся сочетанием гипоплазии/атрофии ДЗН, нарушения психоречевого развития и различной очаговой неврологической симптоматики, является СББШ с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленный мутациями в гене *NR2F1*. Особенности клинических проявлений в самой большой на сегодняшний день выборке из 20 пациентов с 17 различными мутациями в гене *NR2F1*, суммированы в работе С.А. Chen и соавт. (2017) [8]. Авторами показано, что, помимо основных симптомов СББШ – атрофии/гипоплазии зрительного нерва и интеллектуального дефицита, у 75 % больных обнаружена мышечная гипотония, у 40 % – полиморфные судороги, у 60 % – оромандибулярные дискинезии и у 53 % – истончение мозолистого тела. У части больных отмечались нерезко выраженные дизморфические черты строения лица, которые, впрочем, не были специфическими. Обнаруженная К.К. Brown и соавт. у первого описанного в литературе больного с делецией в области гена *NR2F1* сенсоневральная глухота диагностирована только у 20 % больных этой выборки, а врожденных пороков развития не было выявлено ни у одного больного [1]. По мнению авторов, эти симптомы обнаруживаются только у пациентов с крупными делециями в области хромосомы 5q15 и обусловлены гаплонедостаточностью нескольких генов этого региона.

Под нашим наблюдением находились 2 больных мальчика с СББШ, с ранее не описанными гетерозиготными миссенс-мутациями в гене *NR2F1*. При проведении секвенирования по Сенгеру с использованием ДНК родителей пробандов показано, что мутации возникли *de novo* в половой клетке одного из родителей. Мутации в тех же кодонах, приводящие к другим аминокислотным заменам, были выявлены ранее. Так, мутация с.328\_330del (p.Phe110Ser) в гетерозиготном состоянии в гене *NR2F1* была обнаружена С.А. Chen и соавт. у больного с атрофией зрительных нервов, гипотонией умственной отсталостью и истончением мозолистого тела при МРТ головного мозга и S.C. Dimassi и соавт., которые наблюдали больного с атрофией зрительного нерва, судорогами и умственной отсталостью [5, 8]. В отличие от нашего пациента с миссенс-заменой в том же кодоне с.329T>C (p.Phe110Ser), у описанных больных не отмечено дизморфических черт строения лица, которые выявлены у наблюдаемого нами ребенка с СББШ.

Клиническая картина у 15-летнего пациента с мутацией с.413G>A (p.Cys138Tyr), наблюдаемого С.А. Chen и соавт., характеризовалась сочетанием атрофии/ги-

поплазии зрительных нервов, умственной отсталости и фебрильных судорог [8]. В отличие от наблюдаемого нами пациента с нуклеотидной заменой в том же кодоне с.416C>G, приводящей к замене p.Cys138Tyr, у описанного авторами больного не отмечалось мышечной гипотонии и оромандибулярных дискинезий.

Выявленные нами мутации в гене *NR2F1*, как и большинство идентифицированных ранее мутаций, нарушают аминокислотные последовательности в ДНК-связывающем регионе белка. Показано, что эта область гена обладает наибольшей транскрипционной активностью по сравнению с лигандсвязывающим регионом, что обуславливает различия в тяжести клинических проявлений заболевания [8]. Так, при СББШ больные с мутациями, нарушающими аминокислотную последовательность лигандсвязывающего домена, имеют относительно умеренные клинические проявления по сравнению с таковыми у пациентов с мутациями в ДНК-связывающем домене. У таких больных может быть только нерезко выраженное снижение зрения при отсутствии признаков атрофии или гипоплазии зрительного нерва. Кроме того, в недавно опубликованной работе Е.К. Wojanek и соавт. [10] представлено описание больного мужчины с нонсенс-мутацией с.82C>T (p.Gln28\*) в области N-концевого участка гена *NR2F1*, клиническая картина которого характеризовалась избирательным нарушением невербальных функций при сохранности речи.

### Заключение

Синдром Бош–Бунстра–Шаафа относится к группе нейроофтальмологических заболеваний, клинические проявления которых характеризуются сочетанием патологии зрительного нерва, умственной отсталости и различной очаговой неврологической симптоматики. Особенности клинических проявлений 2 российских больных с вновь выявленными миссенс-мутациями и анализ данных литературы свидетельствуют о наличии фенотипического разнообразия и аллельной гетерогенности синдрома. В последние годы выявлено несколько десятков моногенных синдромов, нейродегенеративных заболеваний и наследственных болезней обмена веществ, характеризующихся сочетанием атрофии/гипоплазии ДЗН и симптомов поражения нервной системы. Значительные размеры генов, ответственных за их возникновение, и отсутствие в них мажорных мутаций позволяют сделать заключение о том, что основным методом молекулярно-генетической диагностики этих заболеваний является секвенирование экзона нового поколения.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Brown K.K., Alkuraya F.S., Matos M. et al. NR2F1 deletion in a patient with a de novo paracentric inversion, inv(5)(q15q33.2), and syndromic deafness. *Am J Med Genet A* 2009;149A(5):931–8. DOI: 10.1002/ajmg.a.32764. PMID: 2777524.
- Bosch D.G., Boonstra F.N., Gonzaga-Jauregui C. et al. NR2F1 mutations cause optic atrophy with intellectual disability. *Am J Hum Genet* 2014;94(2):303–9. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.01.002. PMID: 3928641.
- Yamaguchi H., Zhou C., Lin S.C. et al. The nuclear orphan receptor COUP-TFI is important for differentiation of oligodendrocytes. *Dev Biol* 2004;266(2):238–51. DOI: 10.1016/j.ydbio.2003.10.038. PMID: 14738874.
- Al-Kateb H., Shimony J.S., Vineyard M. et al. NR2F1 haploinsufficiency is associated with optic atrophy, dysmorphisms and global developmental delay. *Am J Med Genet A* 2013;161A(2):377–81. DOI: 10.1002/ajmg.a.35650. PMID: 23300014.
- Dimassi S., Labalme A., Ville D. et al. Whole-exome sequencing improves the diagnosis yield in sporadic infantile spasm syndrome. *Clin Genet* 2016;89(2):198–204. DOI: 10.1111/cge.12636. PMID: 26138355.
- Kaiwar C., Zimmermann M.T., Ferber M.J. et al. Novel NR2F1 variants likely disrupt DNA binding: molecular modeling in two cases, review of published cases, genotype-phenotype correlation, and phenotypic expansion of the Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2017;3(6):a002162. DOI: 10.1101/mcs.a002162. PMID: 5701304.
- Park S.E., Lee J.S., Lee S.T. et al. Targeted panel sequencing identifies a novel NR2F1 mutations in a patient with Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome. *Ophthalmic Genet* 2019;40(4):359–61. DOI: 10.1080/13816810.2019.1650074. PMID: 31393201.
- Chen C.A., Wang W., Pedersen S.E. et al. Nr2f1 heterozygous knockout mice recapitulate neurological phenotypes of Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome and show impaired hippocampal synaptic plasticity. *Hum Mol Genet* 2020;29(5):705–15. DOI: 10.1093/hmg/ddz233. PMID: 31600777.
- Fazzi E., Signorini S.G., Bova S.M. et al. Spectrum of visual disorders in children with cerebral visual impairment. *J Child Neurol* 2007;22(3):294–301. DOI: 10.1177/08830738070220030801. PMID: 17621499.
- Bojanek E.K., Mosconi M.W., Guter S. et al. Clinical and neurocognitive issues associated with Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome: A case study. *Am J Med Genet A* 2020;182(1):213–8. DOI: 10.1002/ajmg.a.61409. PMID: 31729143.
- Layat I., Challe G., LeHoanget et al. Neuro-ophthalmological conditions: study of the clinical care pathway. *J Fr Ophtalmol* 2017;40(6):e169–75. DOI: 10.1016/j.jfo.2017.05.004. PMID: 28599960.
- Hozjan I. Optic Nerve Hypoplasia: More Than Meets the Eye. *J Pediatr Nurs* 2017;34:98–100. DOI: 10.1016/j.pedn.2017.03.011. PMID: 28410859.
- Birkebaek N.H., Patel L., Wright N.B. et al. Endocrine status in patients with optic nerve hypoplasia: relationship to midline central nervous system abnormalities and appearance of the hypothalamic-pituitary axis on magnetic resonance imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(11):5281–6. DOI: 10.1210/jc.2003-030527. PMID: 14602762.
- Sweney M.T., Newcomb T.M., Swoboda K.J. The expanding spectrum of neurological phenotypes in children with ATP1A3 mutations, alternating hemiplegia of childhood, rapid-onset dystonia-parkinsonism, CAPOS and beyond. *Pediatr Neurol* 2015;52(1):56–64. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.09.015. PMID: 4352574.
- Sferra A., Baillat G., Rizza T. et al. TBCE mutations cause early-onset progressive encephalopathy with distal spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* 2016;99(4):974–83. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.08.006. PMID: 5065657.

**Вклад авторов**

Е.Л. Дадали: консультирование пациентов, написание текста, окончательное утверждение версии перед сдачей в печать;

А.О. Боровиков: анализ данных литературы;

О.А. Шагина: получение данных для анализа;

О.Л. Миронович: получение данных для анализа.

**Authors' contributions**

E.L. Dadali: patients counseling, obtained data for analysis; written the manuscript; revised the manuscript;

A.O. Borovikov: performed literature analysis;

O.A. Schagina: obtained data for analysis;

O.L. Mironovich: obtained data for analysis.

**ORCID авторов / ORCID authors'**

Е.Л. Дадали / E.L. Dadali: <http://orcid.org/0000-0001-5602-2805>

А.О. Боровиков / O.A. Borovikov: <http://orcid.org/0000-0001-5871-8005>

О.А. Шагина / O.A. Schagina: <http://orcid.org/0000-0003-4905-1303>

О.Л. Миронович / O.L. Mironovich: <http://orcid.org/0000-0003-0351-1271-1303>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования России в 2020 году (№ 17-01-12345).

**Financing.** The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for RCMG, supported in part by RFBR (project No. 17-01-12345).

**Информированное согласие.** Родители пациентов подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** Informed consent was obtained from patient's parents for the participation in the study.

**Статья поступила:** 06.04.2020. **Принята к публикации:** 24.11.2020.

**Article submitted:** 06.04.2020. **Accepted for publication:** 24.11.2020.