

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616-056.7:616.12-053.2

СОЧЕТАНИЕ ДВУХ РЕДКИХ ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ, У РЕБЕНКА 2 ЛЕТ

**Сивущина Е. С., Муравьев А. С., Ковальчук Т. С., Вершинина Т. Л.,
Костарева А. А., Васичкина Е. С.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Росси

Контактная информация:

Сивущина Елизавета Сергеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: sivushchinaa@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 15.03.2022
и принята к печати 27.03.2022.

РЕЗЮМЕ

В данной статье представлен уникальный клинический случай сочетания двух редких генетически детерминированных заболеваний у одного пациента раннего возраста: синдрома удлиненного интервала QT, 1 молекулярно-генетический вариант, и мукополисахаридоза IIIA типа.

Ключевые слова: гликозаминогликаны, лизосомальные болезни накопления, мукополисахаридоз, орфанные заболевания, синдром удлиненного интервала QT, *KSNQ1*, *SGSH*.

Для цитирования: Сивущина Е.С., Муравьев А.С., Ковальчук Т.С., Вершинина Т.Л., Костарева А.А., Васичкина Е.С. Сочетание двух редких генетически детерминированных заболеваний, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом, у ребенка 2 лет. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(2):129-136. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-129-136

COMBINATION OF TWO RARE GENETICALLY DETERMINATED DISEASES, ASSOCIATED WITH POOR PROGNOSIS, IN A 2-YEAR-OLD CHILD

Sivushchina E. S., Myravyev A. S., Kovalchuk T. S., Vershinina T. L., Kostareva A. A., Vasichkina E. S.

Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Sivushchina Elizaveta S.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: sivushchinaa@yandex.ru

Received 15 March 2022; accepted 27 March 2022.

ABSTRACT

This article presents the case of a combination of two genetically determined diseases in one early age patient: long QT syndrome type 1 and mucopolysaccharidosis type IIIA.

Key words: Glycosaminoglycans, KSNQ1, Long QT syndrome, Lysosomal storage diseases, Mucopolysaccharidosis, Orphan diseases, *SGSH*.

For citation: Sivushchina ES, Myravyev AS, Kovalchuk TS, Vershinina TL, Kostareva AA, Vasichkina ES. Combination of two rare genetically determined diseases, associated with poor prognosis, in a 2-year-old child. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(2):129-136. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-129-136

Список сокращений: ВСС — внезапная сердечная смерть, ГАГ — гликозаминогликаны, МПС — мукополисахаридоз, СУИQT — синдром удлиненного интервала QT, СУИQT1 — синдром удлиненного интервала QT, 1 молекулярно-генетический вариант, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире в последние годы большое внимание уделяется заболеваниям генетической природы, большая часть из которых относится к редким патологиям [1]. В Европе орфанным считается заболевание с распространенностью один пациент на 2000 человек, в Российской Федерации — один на 10 000 человек населения [1, 2]. Достаточно часто генетически детерминированные заболевания не имеют патогенетического лечения, характеризуются прогрессирующим течением и ассоциированы с развитием необратимых осложнений, инвалидизации и преждевременной смерти.

Врожденный синдром удлиненного интервала QT (СУИQT) — наследственное заболевание, которое клинически проявляется синкопальными состояниями и внезапной сердечной смертью (ВСС) в связи с возникновением полиморфной желудочковой тахикардии, называемой «torsades des pointes», и фибрилляции желудочков. Распространенность СУИQT составляет около 1:2000 живорожденных. На сегодня известно 15 генов, кодирующих ионные каналы, с мутациями в которых связано развитие СУИQT. Наиболее распространенным является 1 молекулярно-генетический вариант синдрома удлиненного интервала QT (СУИQT1), на долю которого приходится около 30–35 % генотипированных пациентов. СУИQT1 связан с мутацией гена *KCNQ1*, который кодирует α -субъединицы потенциал-зависимого калиевого канала $K_v 7.1$, экспрессируемого в клеточной мембране кардиомиоцитов [3]. У детей с СУИQT1 кумулятивная смертность составляет около 2 % [4].

Мукополисахаридозы (МПС) — группа редких наследственных болезней обмена веществ, связанных с нарушением метаболизма гликозаминогликанов (ГАГ), приводящим к поражению органов и тканей [5, 6]. Клиника, возраст проявления симптомов, методы диагностики и лечения заболевания значительно варьируют в зависимости от типа МПС [5, 7]. Тип МПС определяется недостаточностью и/или отсутствием тех или иных ферментов в лизосомах клеток (табл. 1) [5]. Накопление ГАГ при данной группе заболеваний встречается практически во всех органах и тканях: в хрящах, сухо-

жилиях, надкостнице, сосудистой стенке, клапанах сердца, миокарде, эндокарде, печени, селезенке, в нервной ткани [5, 7, 8, 9].

В настоящее время в данной группе заболеваний выделяют более 10 типов (табл. 1) [8, 10]. Все они относятся к моногенным патологиям, но в некоторых случаях могут быть вызваны также хромосомными aberrациями. Подавляющее большинство типов заболевания проявляются аутосомно-рецессивным характером наследования [8].

Диагноз МПС устанавливается на основании сочетания клинической картины, лабораторных данных и молекулярно-генетического анализа, который включает в себя проведение массового параллельного секвенирования целевых последовательностей генов с целью обнаружения патологических вариантов в генах, связанных с определенными типами МПС (табл. 1) [11, 12, 13].

Мукополисахаридоз III типа (синдром Санфилиппо) — встречается в среднем с частотой 0,76 случаев на 100 000 живорожденных, частота подтипа А составляет 0,52 случая на 100 000 живорожденных [14]. Заболевание характеризуется дефектами различных ферментов, приводящих к избыточному отложению гепарансульфата прежде всего в мозговой ткани и в меньшей мере в соединительных тканях, что обуславливает характерную клиническую картину [15]. Так, при МПС IIIA снижена активность фермента N-сульфоглюкозаминсульфогидролазы вследствие наличия патогенных вариантов в гене *SGSH* с аутосомно-рецессивным типом наследования. Заболевание чаще всего манифестирует ко 2 году жизни, и в клинической картине таких пациентов на первый план выходит быстро прогрессирующая патология нервной системы: умственная отсталость, задержка темпов психоречевого развития, грубые нарушения поведения [15, 16]. В настоящее время не существует патогенетического лечения данного типа заболевания [17]. Средний возраст пациентов с МПС IIIA на момент смерти составляет $15,22 \pm 4,22$ лет, самой частой причиной смерти (более 50 %) является пневмония [18].

В данном сообщении мы представляем уникальный клинический случай пациента с сочетанием двух редких генетически детерминированных заболеваний: синдрома удлиненного интервала QT и мукополисахаридоза типа IIIA.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент 2 лет 9 месяцев был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» для обследования с диагнозом направления: Синдром удлиненного интервала QT, неуточненный. Рецидивирующие

Таблица 1. Классификация мукополисахаридозов

Тип МПС	Синдром	Дефицит фермента	Муко-полисахарид	Ген	Локус	Механизм наследования
IH	Гурлер (OMIM: #607014)	Альфа-L-идуронидаза	Дерматансульфат и гепарансульфат	IDUA	4p16.3	Аутосомно-рецессивный
IH-S	Гурлер-Шейе (OMIM: #607015)					
IS	Шейе (OMIM: #607016)					
II	Хантера (OMIM: #309900)	Идурона-то-L-сульфатаза	Дерматансульфат и гепарансульфат	IDS	Xq28	X-сцепленный рецессивный
IIIA	Санфилип-по А (OMIM: #252900)	N-сульфоглюкозаминосульфогидролаза	Гепарансульфат	SGSH	17q25.3	Аутосомно-рецессивный
IIIB	Санфилип-по В (OMIM: #252920)	Альфа-N-ацетилглюкозаминидаза		NAGLU	17q21.2	
IIIC	Санфилип-по С (OMIM: #252930)	Альфа-глюкозаминидо N-ацетилтрансфераза		HGSNAT	8p11.21	
IIID	Санфилип-по D (OMIM: #252940)	N-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза		GNS	12q14.3	
IVA	Моркио А (OMIM: #253000)	Галактозамин-6-сульфатосульфатаза	Кератансульфат и хондроитинсульфат	GALNS	16q24.3	Аутосомно-рецессивный
IVB	Моркио В (OMIM: #253010)	Бета-галактозидаза	Кератансульфат	GLB1	3p22.3	
VI	Марото-Лами (OMIM: #253200)	N-ацетилгалактозамин-4-сульфатаза	Хондроитинсульфат и дерматансульфат	ARSB	5q14.1	Аутосомно-рецессивный
VII	Слая (OMIM: #253220)	Бета-глюкуронидаза	Дерматансульфат и гепарансульфат	GUSB	7q11.21	Аутосомно-рецессивный
IX	Натовитц	Гиалуронглюкозаминидаза 1	Гиалуроновая кислота	HYAL1	3p21.31	Аутосомно-рецессивный

синкопальные состояния. Субклинический гипотиреоз. При поступлении мама ребенка предъявляла жалобы на частые эпизоды «замираний», «обмяканий» с отсутствием реакции на обращенную речь, не сопровождающиеся полной утратой сознания, длительностью от 30 до 40 секунд, задержку пси-

хомоторного развития. Кроме того, в возрасте 2 лет 3 месяцев у ребенка был кратковременный эпизод утраты сознания (около 10 секунд) с быстрым спонтанным восстановлением.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне токсико-

за, анемии с 26 недели, ОРВИ на 29 неделе. Роды преждевременные, на 32 неделе гестации, путем экстренного кесарева сечения. Вес при рождении 1900 г, длина тела 44 см, оценка по шкале Апгар 4–6 баллов. Состояние после рождения расценено как тяжелое, ребенку проводилась неинвазивная искусственная вентиляция легких в течение 5 суток. При динамическом наблюдении физическое развитие соответствовало возрасту, однако, отмечалась задержка психомоторного развития. Состоит на диспансерном учете у невролога и психиатра с диагнозом: расстройство аутистического спектра.

Семейный анамнез отягощен: у матери синдром удлинённого интервала QT, неуточнённый молекулярно-генетический вариант, синкопальная форма, при анализе ЭКГ покоя значения QTc до 538 мсек, получает терапию бета-блокаторами. Случаев ВСС среди близких родственников в возрасте до 40 лет не было.

Из анамнеза заболевания известно, что после вышеописанного синкопального состояния ребенок был обследован в неврологическом отделении стационара по месту жительства, где данный эпизод был расценен как проявление аутизма. При этом впервые на ЭКГ выявлено удлинение интервала QT, в связи с чем ребенок был направлен на обследование в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова».

При проведении обследования в нашей клинике по данным объективного осмотра обращали на себя внимание множественные стигмы дизэмбриогенеза: макроцефалия, выраженные надбровные дуги, уплощенная переносица, низкое стояние ушей, установочная правосторонняя кривошея, пупочная грыжа, широкие ладони по типу «когтистой лапы».

Схожих фенотипических особенностей у членов семьи выявлено не было.

На поверхностной ЭКГ зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 137 уд/мин. Интервал QTc 494–525 мсек (рис. 1).

По данным суточного мониторинга ЭКГ в течение всего наблюдения регистрировался синусовый ритм с ЧСС от 82 до 154 уд/мин. Желудочковая эктопическая активность не обнаружена. В течение всего времени исследования отмечалось значимое удлинение скорректированного QT-интервала 499–471–537 мсек (рис. 2).

По данным эхокардиографии размеры камер, толщина миокарда в пределах нормы. Сократительная способность не снижена. Клапанный аппарат не изменен. Расчетное систолическое давление в легочной артерии не повышено.

В ходе обследования были исключены вторичные причины удлинения интервала QT, такие как электролитные нарушения, гипертрофия миокарда, нарушение внутрижелудочковой проводимости, прием некоторых лекарственных препаратов, эндокринная патология, воспалительный процесс в миокарде.

При стратификации риска вероятности СУИQT с использованием критериев Шварца [3] у ребенка имела место высокая вероятность СУИQT (5 баллов): 3 балла — интервал QT на серии ЭКГ покоя превышал 480 мсек, 1 балл — эпизод синкопального состояния, не ассоциированного со стрессом, 1 балл — отягощенный семейный анамнез по СУИQT. Пациенту был взят анализ крови для проведения молекулярно-генетического анализа в структуре первичных электрических заболеваний сердца. Принимаемая во внимание стойкое удлинение QTc на ЭКГ

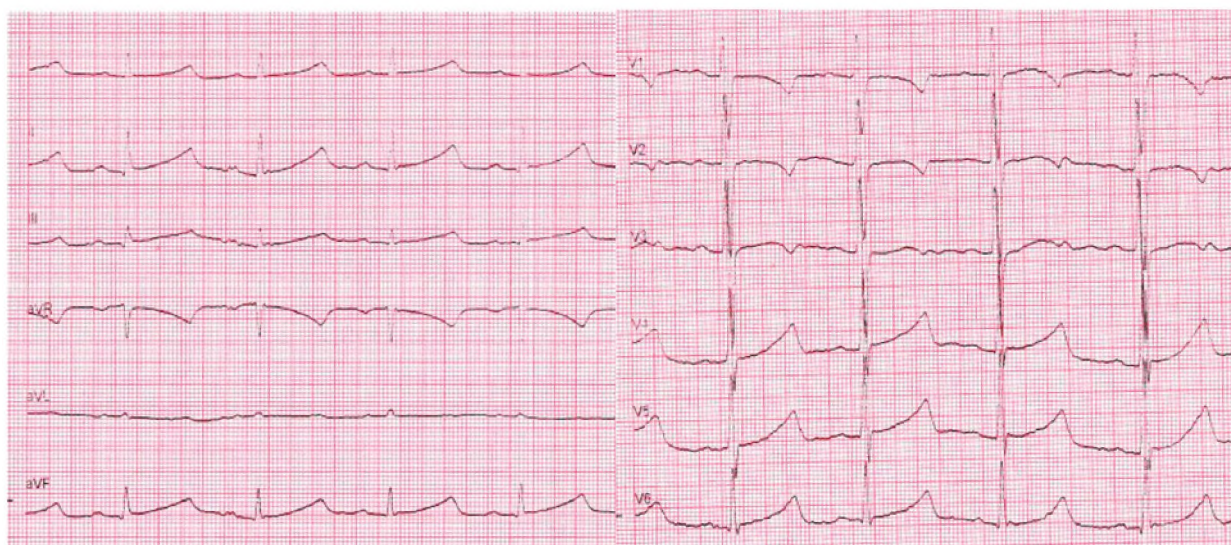


Рис. 1. ЭКГ, синусовый ритм с ЧСС 137 ударов в минуту, QTc — 510 мсек



Рис. 2. ЭКГ по данным суточного мониторинга (а–б):
а — пример ЭКГ минимальной ЧСС за время наблюдения;
б — пример ЭКГ максимальной ЧСС за время наблюдения

покоя более 470 мсек, наличие синкопальных состояний и их эквивалентов, а также отягощенный семейный анамнез, была назначена протекторная терапия бета-блокаторами — пропранолол в дозе 1 мг/кг/сут. На фоне приема пропранолола синкопальные состояния и эпизоды «обмяканий» не рецидивировали.

Методом секвенирования по Сэнгеру была проведена верификация вариантов нуклеотидных последовательностей в гене *KCNQ1*. В исследуемом образце ДНК выявлен патогенный вариант нуклеотидной последовательности в гене *KCNQ1* (Chr11:2604775, rs1800171, NM_181798.1:c.G651A:p.Ala217=) в гетерозиготном состоянии.

Таким образом, у пациента был подтвержден 1 молекулярно-генетический вариант СУИQT.

Учитывая фенотипические особенности, неврологическую патологию, клинически была заподозрена лизосомная болезнь накопления.

По данным, полученным из лаборатории наследственных болезней обмена веществ, у мальчика выявлено повышение концентрации лизоглоботриазилсфингозина (рис. 3), повышенная экскреция гепарансульфата с мочой, общая концентрация которого составила 50,1 мг/ммоль креатинина при возрастной норме 0,8–24,9 мг/ммоль креатинина, по данным количественного анализа.

В результате генетического исследования методом массового параллельного секвенирования были выявлены изменения нуклеотидной последовательности: *SGSH* (NM_000199) 2 экзон с.220C>T, р. в гомозиготном состоянии, данная замена ранее описана в HGMD (CM971355). Мутации в гене *SGSH* обуславливают развитие мукополисахаридоза тип IIIA (синдром Санфилиппо, тип А) с аутосомно-рецессивным типом наследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом случае у пациента выявлено сочетание двух редких генетически детерминированных заболеваний: врожденного синдрома удлиненного интервала QT и мукополисахаридоза типа IIIA.

Нам не удалось найти в литературе подобных описаний. На сегодня остается не ясным вариант дальнейшего течения, прогноз и исход двух нозологий, которые ассоциированы с неблагоприятным течением в связи с риском ВСС в одном случае и риском преждевременной смерти от различных осложнений на фоне прогрессирования заболевания — в другом.

В представленном нами клиническом случае у пациента с СУИQT имеют место дополнительные факторы риска развития жизнеугрожающих событий, такие как удлинение интервала QTc более 500 мсек, ранняя клиническая манифестация с наличием синкопальных состояний, мужской пол. Со стороны МПС, при котором, как известно, исход заболевания в большей степени определяется его типом и ранним назначением ферментозаместительной терапии, неблагоприятный прогноз связан с отсутствием разработанного патогенетического лечения.

На сегодняшний день не представляется возможным достоверно установить, какое из этих заболеваний является для пациента прогностоопределяющим. Но подтверждение диагноза имеет важное значение для выработки потенциальной индивидуальной терапевтической стратегии, а также медико-генетического и психологического консультирования семьи.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Finding

Грант Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. № соглашения о гранте 075-15-2020-901. / Grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation. Grant Agreement no. 075-15-2020-901.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ferreira CR. The burden of rare diseases. *Am J Med Genet Part A*. 2019;1–8. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61124>
2. Зинченко Р.А., Васильева Т.П., Коновалов О.Е. и др. Распространенность и вопросы диагностики редких (орфанных) заболеваний среди детского населения Российской Федерации. *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского*. 2020; 99 (4): 229–237.
3. Wallace E, Howard L, Liu M, et al. Long QT Syndrome: Genetics and Future Perspective. *Pediatr Cardiol*. 2019;40(7):1419–1430. DOI:10.1007/s00246-019-02151-x.
4. Alders M, Bikker H, Christiaans I. Long QT Syndrome. 2003 Feb 20 [updated 2018 Feb 8]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 20301308.
5. Danos O, Heard JM. Mucopolysaccharidosis. *Mol Cell Biol Hum Dis Ser*. 1995;5:350–67. DOI: 10.1007/978-94-011-0547-7_17. PMID: 9532574.
6. Al-Maawali A, Surendra J, Roshan K. Spectrum of paediatric lysosomal storage disorders in Oman. *SQU Med J*. 2012;12:295-9.
7. Michaud M, Belmatoug N, Catros F, et al. Mucopolysaccharidoses: quand y penser? [Mucopolysaccharidosis: A review]. *Rev Med Interne*. 2020 Mar;41(3):180–188. French. DOI: 10.1016/j.revmed.2019.11.010. Epub 2020 Jan 17. PMID: 31959364.
8. Suarez-Guerrero JL, Gómez Higuera PJ, Arias Flórez JS, et al. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo [Mucopolysaccharidosis: clinical features, diagnosis and management]. *Rev Chil Pediatr*. 2016 Jul-Aug;87(4):295–304. Spanish. DOI: 10.1016/j.rchipe.2015.10.004. Epub 2015 Nov 21. PMID: 26613630.
9. Henderson JL. Gargoylism: A review of the principal features with a report of five cases. *Arch Dis Child*. 1940;15:201-14.
10. Semyachkina AN, Novikov PV, Voskobojeva EYu, et al. Mucopolysaccharidoses in children. *Ros Vestn Perinatol Pediatr* 2007, 4:22–29. In Russian [Семьякина А.Н., Новиков П.В., Воскобоева Е.Ю. и др. Мукополисахаридозы у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2007. № 4].
11. Froissart R, Bekri S. Diagnostic et suivi des mucopolysaccharidoses [Diagnosis and monitoring of mucopolysaccharidosis]. *Arch Pediatr* 2014;21(Suppl.1):S27–S31. French.
12. Chabrol B, Cano A. Éditorial. Les mucopolysaccharidoses: diagnostic et prise en charge [Mucopolysaccharidoses: diagnosis and management]. *Arch Pediatr*. 2014 Jun;21 Suppl 1:S1-3. French. DOI: 10.1016/S0929-693X(14)72252-3. PMID: 25063378.
13. Zanetti A, D'Avanzo F, Rigon L, et al. Molecular diagnosis of patients affected by mucopolysaccharidosis: a multicenter study. *Eur J Pediatr*. 2019 May;178(5):739–753. DOI: 10.1007/s00431-019-03341-8. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30809705; PMCID: PMC6459791.
14. Kong W, Wu S, Zhang J, et al. Global epidemiology of mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome): an updated systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021 Jul 19;34(10):1225–1235. DOI: 10.1515/jpem-2020-0742. PMID: 34271605.
15. Andrade F, Aldámiz-Echevarría L, Larena M, et al. Sanfilippo syndrome: Overall review. *Pediatr Int*. 2015 Jun;57(3):331–8. DOI: 10.1111/ped.12636. PMID: 25851924.
16. Jakobkiewicz-Banecka J, Gabig-Ciminska M, Kłoska A, et al. Glycosaminoglycans and mucopolysaccharidosis type III. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2016 Jun 1;21(7):1393–409. DOI: 10.2741/4463. PMID: 27100513.
17. Seker Yilmaz B, Davison J, Jones SA, et al. Novel therapies for mucopolysaccharidosis type III. *J Inherit Metab Dis*. 2021 Jan;44(1):129–147. DOI: 10.1002/jimd.12316. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32944950; PMCID: PMC8436764.
18. Lavery C, Hendriksz CJ, Jones SA. Mortality in patients with Sanfilippo syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Oct 23;12(1):168. DOI: 10.1186/s13023-017-0717-y. PMID: 29061114; PMCID: PMC5654004.
19. Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis*. 2011; 34: 1183–1197. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9359-8>

Информация об авторах:

Сивущина Елизавета Сергеевна, лаборант-исследователь НИЛ молекулярного и клеточного моделирования и генной терапии НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. А. В. Алмазова» Минздрава России;

Муравьев Алексей Сергеевич, лаборант-исследователь НИЛ молекулярного и клеточного моделирова-

ния и генной терапии НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. А. В. Алмазова» Минздрава России;

Ковальчук Татьяна Сергеевна, младший научный сотрудник НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач — детский кардиолог отделения детской кардиологии и медицинской реабилитации ФГБУ «НМИЦ им. А. В. Алмазова» Минздрава России;

Вершинина Татьяна Леонидовна, заведующий отделением детской кардиологии и медицинской реабилитации, врач — детский кардиолог высшей категории ФГБУ «НМИЦ им. А. В. Алмазова» Минздрава России;

Костарева Анна Александровна, д.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, доцент кафедры внутренних болезней Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. А. В. Алмазова» Минздрава России;

Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., руководитель НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», научный руководитель отделения детской кардиологии и медицинской реабилитации, профессор кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. А. В. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Sivushchina Elizaveta S., laboratory researcher at the Research Laboratory of Molecular and Cellular Modeling and Gene Therapy, World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Myravyov Alexey S., laboratory researcher at the Research Laboratory of Molecular and Cellular Modeling and Gene Therapy, World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Kovalchuk Tatiana S., junior researcher at the Research Laboratory of Molecular and Cellular Modeling and Gene Therapy, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, pediatric cardiologist at the Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation;

Vershinina Tatyana L., Head of the Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation, pediatric cardiologist of the highest category;

Kostareva Anna A., MD, Director of the Institute of Molecular Biology and Genetics, Associate Professor of the Department of Internal Diseases of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Vasichkina Elena S., MD, Head of the Scientific Research Center for Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases of the National Center for Personalized Medi-

cine, Scientific Director of the Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation, Professor of the Department of Pediatric Diseases of the Medical Faculty of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre.