© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

# РАЗНООБРАЗИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ МУТАЦИЯХ В ГЕНЕ *DYNC1H1*

***Шаркова И.В.[1], Шаталов П.А.[2], Дадали Е.Л.[1,3]***

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Медико-генетический научный центр», 115522, Москва, Россия
[2]ООО «Генотек», 105120, Москва, Россия
[3]Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Москва, Россия

**Введение.** *К настоящему времени известен ряд наследственных заболеваний, за возникновение которых ответственны гетерозиготные мутации в гене DYNC1H1. Считается, что формирование разнообразных клинических проявлений обусловлено различным влиянием мутаций на функцию его белкового продукта.*
**Результаты.** *Представлены клинико-генетические характеристики российских больных с двумя вариантами заболеваний - спинальной мышечной атрофии с преимущественным поражением нижних конечностей (СМАНК) и умственной отсталости тип 13 (УО13) в сочетании с пороками развития головного мозга и эпилепсией - обусловленных вновь выявленными мутациями в гене DYNC1H1.*
**Заключение.** *Полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что мутации, нарушающие аминокислотную последовательность хвостового домена динеина приводят к возникновению СМАНК, а моторного домена – к УО13. Выраженная генетическая гетерогенность УО и СМАНК, отсутствие специфических клинических маркеров и мажорных мутаций в гене DYNC1H1, а также в других генах, ответственных за возникновение этих групп заболеваний обуславливает необходимость в качестве основного метода их диагностики использовать секвенирование экзома или генома с анализом ДНК больного и его родителей.*

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия с преимущественным поражением ног, умственная отсталость 13-го типа, динеин, секвенирование экзома.

**Для цитирования:** Шаркова И.В., Шаталов П.А., Дадали Е.Л. Разнообразие клинических проявлений при мутациях в гене *DYNC1H1*. *Российский неврологический журнал.* 2019;24(3):31–36 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2019-24-3-31-36.
**Для корреспонденции**: Шаркова Инна Валентиновна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-консультативного отдела ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; e-mail:sharkova-inna@rambler.ru

## VARIETY OF CLINICAL MANIFESTATIONS IN MUTATIONS IN THE *DYNC1H1* GENE

*Sharkova I.V.[1], Shatalov P.A.[2], Dadali E.L.[1,3]*

[1]Research Center of Medical Genetics, Moscow, 115522, Russia
[2]LLC «Genotek», Moscow, 105120, Russia
[3]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997, Russia

**Introduction.** *To date, DYNC1H1 gene mutations are known for large number of hereditary diseases. It is believed that different mutations have variable effects to protein function and, accordingly, to various clinical manifestations.*
**Results.** *There are a clinical and genetic characteristics of two Russian patients with two types of diseases: spinal muscular atrophy with predominant lesion of the lower extremities (SMALED) and non-syndromic mental retardation type 13 (MR13) in combination with a brain malformations and epilepsy due to newly identified mutations in the DYNC1H1 gene.*
**Conclusion** *There is some evidence in support of the hypothesis that the amino acid sequence changing in the tail domain of dynein lead to the appearance of SMALED, and in the motor domain lead to MR13. Exome or genome sequencing are required as the main method for their diagnosis due to the high genetic heterogeneity of non-syndromic MR and SMALED, the lack of specific clinical markers and hotspot mutations in the DYNC1H1 gene.*

Key words: spinal muscular atrophy with predominant lesion of the legs, mental retardation type 13, dynein, exome sequencing, SMALED.

**For citation:** Sharkova I.V., Shatalov P.A., Dadali E.L. Variety of clinical manifestations in mutations in the *DYNC1H1* gene. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskiy Zhurnal)* 2019;24(3):31–36 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2019-24-3-31-36.
**For correspondence:** Sharkova Inna V. – Ph.D., leading researcher of the scientific-advisory department of the Research Center of Medical Genetics; e-mail:sharkova-inna@rambler.ru
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.
**Acknowledgements.** The study had no sponsorship.
**Information about authors:**
Sharkova I.V., https://orcid.org/0000-0002-5819-4835
Shatalov P.A., https://orcid.org/0000-0001-5374-8547
Dadali E.L., https://orcid.org/0000-0001-5602-2805

Received 04.02.19
Accepted 10.03.19

## Введение

К настоящему времени известно несколько вариантов наследственных заболеваний, за возникновение которых ответственны гетерозиготные мутации в гене *DYNC1H1*, локализованном на хромосоме 14q32.3 [1]. Показано, что нарушение нуклеотидной последовательности в нем наиболее часто приводит к развитию спинальной мышечной атрофии с преимущественным поражением нижних конечностей (СМАНК) и умственной отсталости 13-го типа (УО13) в сочетании с пороками развития головного мозга и эпилепсией [2–6]. У большинства описанных больных клиническая картина этих двух заболеваний с аутосомно-доминантным (АД) типом наследования имеет специфические проявления, но в ряде случаев отмечается сочетание симптомов поражения нижних конечностей и умственной отсталости различной степени выраженности [5, 6].

Продуктом гена является белок, формирующий тяжелую цепь динеина, который осуществляет ретроградный транспорт различных субстратов вдоль микротрубочек аксонов. Он содержит два функциональных домена: 1) моторный – отвечающий за транспортную функцию и 2) хвостовой – связывающий динеин с субстратами и обеспечивающий взаимодействие с другими белками. Считается, что формирование разнообразных клинических проявлений обусловлено различным влиянием мутаций на функцию белкового продукта [7, 8]. Однако четкой корреляции между фенотипическими особенностями, типом и локализацией патогенных замен до настоящего времени установить не удалось. Этот факт обусловливает необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на изучение фенотипа больных с вновь выявленными мутациями в гене *DYNC1H1*, которые позволят не только уточнить особенности патогенетических механизмов, но и прогнозировать особенности клинических проявлений при различных типах мутаций в гене.

Целью настоящего исследования является описание клинико-генетических характеристик российских больных с двумя клиническими вариантами – СМАНК (OMIM158600) и УО13 (OMIM614563) – обусловленных вновь выявленными мутациями в гене *DYNC1H1*.

## Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось двое больных (девочка и мальчик) в возрасте 1 года 9 месяцев и 6 лет, соответственно, из двух неродственных семей, проживающих на территории РФ. Диагнозы устанавливались на основании данных генеалогического анализа, неврологического осмотра и результатов молекулярно-генетического анализа.

При неврологическом осмотре учитывались жалобы и анамнез, оценивались функции черепных и периферических нервов, тонус и сила аксиальных мышц спины и шеи, проксимальных и дистальных отделов верхних и нижних конечностей, нарушений поверхностной и глубокой чувствительности, координации, вегетативных и высших корковых функций.

Секвенирование экзома после выделения ДНК из крови пробанда по стандартной методике проводилось на платформе IlluminaNextSeq 500 с применением методики таргетного обогащения ДНК TruSightOne V1.1, со средним покрытием не менее 70-100x. Патогенность выявленных нуклеотидных замен оценивалась согласно рекомендациям ACMG и подтверждалась прямым автоматическим секвенированием по Сенгеру с использованием ДНК больных и их родителей.

У представителей пациентов были получены письменные информированные согласия на проведение молекулярно-генетического тестирования образцов крови и разрешение на анонимную публикацию результатов исследования.

## Результаты

Первый пациент – девочка Г. осмотрена в возрасте 1 год 9 мес по поводу жалоб родителей на задержку психомоторного развития и наличие фармакорезистентных полиморфных судорожных приступов. Из анамнеза известно, что ребенок рожден от здоровых родителей в возрасте 38 лет, второй беременности (первая закончилась родами – здоровый мальчик 2006 г.р.), протекавшей на фоне угрозы прерывания, анемии, хронической внутриутробной гипоксии плода. Роды 2-е, путем планового кесарева сечения на 39–40-й неделе. При рождении оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, масса тела 3320 г, длина 53 см. Со слов матери, до дебюта судорожных пароксизмов в возрасте 5 мес., развивалась в соответствии с возрастом: гулила, эмоционально реагировала на обращенную речь, держала голову, переворачивалась со спины на живот. Эпилептические приступы по настоящее время возникают ежедневно, резистентны к применению различных антиконвульсантов, представлены ночными (во время сна серии длительностью от нескольких секунд до 10–11 мин – вздрагивает, выгибается дугой, ноги поджаты, руки раскинуты, зрачки расширены) и дневными (насильственные моргания) пароксизмами. Ранее также отмечалось статусное течение инфантильных спазмов. На фоне судорожных пароксизмов произошел регресс приобретенных навыков: перестала интересоваться игрушками, эмоционально реагировать на окружающих, дифференцировать мать, хорошо удерживать голову, переворачиваться со спины на живот.

На МРТ головы в 1,5 года (рис. 1) выявлено тотальное диспластическое изменение структуры коры головного мозга: наличие обширных зон полимикрогирии с нарушением сулькации и рисунка извилин, диспластическим утолщением коры, нечеткой корково-подкорковой демаркацией в височных регионах. Срединные структуры не смещены. Желудочковая система мозга обычных размеров и формы. Кистозное расширение периваскулярных пространств в белом веществе теменных регионов. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) в 1,5 года: альфа-предшественник и сенсомоторный ритмы дифференцируются, но с выраженными явлениями дезорганизации и дизрит-

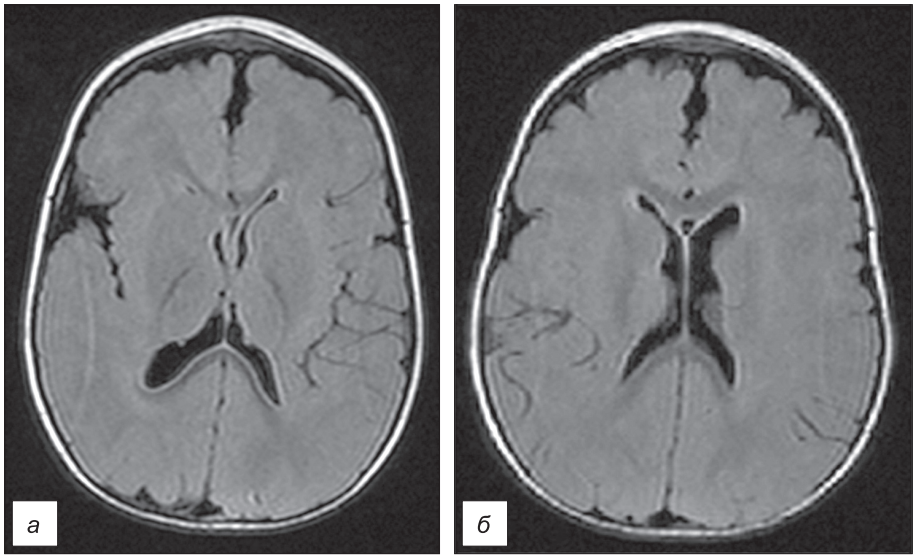


Рис 1 (а, б). МРТ головного мозга (аксиальный срез, Т1 взвешенный режим) больной Г. с умственной отсталостью 13-го типа, обусловленной мутацией в гене DYNC1H1. Тотальное диспластическое изменение структуры коры головного мозга: наличие обширных зон полимикрогирии с нарушением сулькации и рисунка извилин (стрелки на рис. 1а), диспластическое утолщение коры, нечеткая корково-подкорковая демаркация в височных регионах (стрелки на рис. 1б)
Fig. 1 (a, b). Brain MRI (axial, T1) patient G. with mental retardation type 13 caused by a DYNC1H1 mutation. Total dysplastic abnormalities of the cerebral cortex: the extensive areas of polymycrogyria with impaired sulcation and gyrus pattern (arrows in Fig. 1a), thickening of the cortex, blurred demarcation in the temporal regions (arrows in Fig. 1b)

мии. По ходу записи бодрствования до сна однократно зафиксирован одиночный офтальмоклонический приступ с иктальным паттерном в виде диффузного пробега «lafa» с акцентом в задневисочно-затылочных регионах, на фоне электродекремента, длительностью до 6 сек, а на фоне пробуждения отмечена серия из четырех тонических акроризомелических приступов с присоединением кистевых автоматизмов (тонико-аутомоторные), с иктальной ЭЭГ в виде диффузных пробегов «fast activity» с бифронтальным преобладанием, длительностью иктальных паттернов до 25 с.

На электрокардиограмме (ЭКГ) в 1,5 года: синусовая аритмия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 115-120 уд в мин. Нестабильность процессов реполяризации.

Осмотр офтальмолога в 1,5 года: зрение предметное, подвижность глазных яблок полная. Радужка структурная, зрачок по центру, реакция на свет живая. Глазное дно: диск зрительного нерва несколько бледноват справа, границы четкие, ход и калибр сосудов не изменен, макула и периферия без видимой патологии.

При неврологическом исследовании: эмоционально обеднена, лепета нет, мать дифференцирует слабо, часто немотивированно улыбается, предметы в руки не берет, не манипулирует, отмечаются кистевые стереотипии. Самостоятельно не садится, не сидит, не встает, не стоит. Окружность головы 46 см, череп долихоцефалической формы, пальпируется метопический шов. Периодически фиксируется сходящееся альтернирующее косоглазие. Функция других черепных нервов не нарушена. Мышечный тонус диффузно снижен, при пробе «на тракцию за руки» – не подтягивается и не группируется в плечевом поясе. В горизонтальном подвешивании распределение мышечного тонуса снижено, нет попыток приподнять голову и тазовый пояс выше горизонтального уровня. При вертикальном подвешивании отсутствует рефлекс опоры, голову приподнимает кратковременно, не удерживает. Сухожильные рефлексы живые, без четкой разницы сторон. Объем пассивных движений в крупных и мелких суставах полный, тугоподвижности и контрактур нет. Нарушений координации и чувствительности не выявлено.

В результате секвенирования экзома была выявлена ранее не описанная нуклеотидная замена c.5882A>T в гетерозиготном состоянии в экзоне 29 гена *DYNC1H1*. Показано, что эта мутация приводит к замене аспаргиновой кислоты на изолейцин в 1961 положении белковой цепи (p.N1961I), нарушая аминокислотную последовательность моторного домена динеина. Данная замена не зарегистрирована в контрольных выборках «1000 геномов», ESP65 00 и ExAC. Алгоритмы предсказания патогенности расценивают данную замену как вероятно патогенную согласно SIFT, PolyPhen2_HDIV, PolyPhen2_HVAR, MutationTaster, LRT:D. Наличие выявленной у ребенка мутации было подтверждено методом прямого автоматического секвенирования. Отсутствие мутации у здоровых родителей свидетельствует в пользу ее возникновения *de novo* в единственной половой клетке одного из родителей.

Второй пациент – мальчик А. осмотрен нами в возрасте 6 лет по поводу жалоб родителей на мышечную слабость, сколиоз, контрактуры крупных суставов, задержку моторного развития. Из анамнеза известно, что ребенок рожден от молодых здоровых родителей, от 1-й беременности, протекавшей на

фоне токсикоза в I триместре и угрозы прерывания в 24 нед, отмечалось слабое шевеление плода. Роды запоздалые на 42-й неделе гестации, путем планового кесарева сечения. При рождении перелом обеих костей левой голени, масса тела 3170 г, длина 51 см, оценка по шкале Апгар 7/7 баллов. С рождения отмечались мышечная гипотония, гипорефлексия, стридорозное дыхание, деформация стоп и кистей, контрактуры коленных суставов. Получал лечение по поводу диагноза «Артрогрипоз» в виде поэтапного гипсования с гиперкоррекцией стоп, повторных курсов общего массажа, лечебной физкультуры (ЛФК) и других видов физиотерапевтического лечения (ФТЛ). Раннее развитие ребенка происходило с задержкой темпов набора моторных навыков: голову держит с 6–7 мес, сидит посаженный с 12 мес, садится сам с 2 лет. Фразовая речь появилась с 2 лет.

При неврологическом исследовании: сознание ясное, эмоционален, в контакт вступает активно, обращенную речь понимает. Интеллект соответствует возрасту. Черепные нервы – без патологии. Диффузная мышечная гипотония, гипотрофия мышц. Мышечная сила в проксимальных и дистальных отделах рук – 4 балла, в проксимальных отделах ног – 3 балла, в дистальных – 2 балла. Сухожильные рефлексы не вызываются. Тремор пальцев вытянутых рук. Гипермобильность локтевых и межфаланговых суставов кистей, контрактуры коленных, голеностопных, тазобедренных, лучезапястных суставов. Поясничный гиперлордоз. Посаженный сидит уверенно, самостоятельно не садится, не стоит и не ходит.

При игольчатой электромиографии (ЭМГ) m.vastus lateralis, m.tibialis ant. и m.biceps brachii в покое денервационная спонтанная активность не регистрируется. При произвольном напряжении потенциал действия двигательных единиц (ПДДЕ) повышенной амплитуды (до 4 мВ) и длительности. Результаты стимуляционной ЭМГ: амплитуда М-ответов значительно снижена: m.rectus femoris – 02 мВ; m.extensor digitorum brevis – 0,1 мВ; m.biceps brachii – 2,1 мВ; m.abductor digiti minimi – 2,8 мВ. Скорость распространения возбуждения (СРВ) по двигательным волокнам n.medianus – 55 м/с, n.peroneus – 42 м/с. Полученные результаты ЭМГ свидетельствуют в пользу поражения периферического мотонейрона на уровне передних рогов шейного и в большей степени поясничного утолщений спинного мозга. Признаков поражения периферических нервов конечностей и скелетных мышц не выявлено.

Уровень активности креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови в пределах нормальных значений (66 Ед/л). На ЭКГ ритм синусовый. ЧСС 122–128 уд/мин. Вертикальное положение электрической оси сердца (ЭОС). Изменение процессов реполяризации миокарда в виде сглаженности/инверсии ST с 2, 3 и aVF отведениях. Смещение переходной зоны вправо – повышение электрической активности левого желудочка. На ЭХО-КГ пороков сердца не выявлено. Размеры полостей сердца в норме. Дисфункция хорд митрального клапана. Продольная трабекула в левом желудочке. Рентгенограмма позвоночника: ось грудного отдела позвоночника отклонена вправо. Угол отклонения 20 градусов на уровне Th2-Th12, ось поясничного отдела позвоночника отклонена влево. Угол отклонения 30 градусов на уровне L1-L5. Тела позвонков обычной формы, высота их равномерна, структура не нарушена. Отмечаются явления умеренного остеопороза. На МРТ головы выявлены признаки кистозной перестройки шишковидной железы, смешанной гидроцефалии. Минимальная гипоплазия заднемедиальных отделов мозжечка с локальным расширением субарахноидальных пространств (по типу арахноидальной ликворной кисты – вариант развития). Минимальное уменьшение вертикального размера мозолистого тела.

В результате секвенирования экзома была выявлена ранее не описанная нуклеотидная замена c.1822C>A в экзоне 8 гена *DYNC1H1*. Показано, что эта мутация приводит к замене лейцина на метионин в 608 положении белковой цепи (p.L608M), нарушая аминокислотную последовательность хвостового домена динеина. Выявленная замена не зарегистрирована в контрольных выборках «1000 геномов», ESP65 00 и ExAC. Алгоритмы предсказания патогенности расценивают данную замену как вероятно патогенную согласно SIFT, PolyPhen2_HDIV, PolyPhen2_ HVAR, MutationTaster, LRT:D. Наличие выявленной у ребенка мутации было подтверждено методом прямого автоматического секвенирования. Отсутствие мутации у здоровых родителей свидетельствует в пользу ее возникновения *de novo*.

**Обсуждение**

Впервые мутации в гене *DYNC1H1* были выявлены в 2011 г. M.N.Weedon и соавторами, в результате секвенирования экзома при обследовании семьи с наличием 23 больных в 4 поколениях с клиническими проявлениями аксональной моторно-сенсорной невропатии (НМСН) [9]. Однако впоследствии было показано, что патогенные замены в этом гене обнаруживаются, главным образом, у больных со СМАНК и УО13 [2–6], и лишь у единичных больных они приводят к развитию спастической параплегии (СП) [10] или синдрома, сочетающего наличие врожденной катаракты с мышечной гипотонией и пороками развития желудочно-кишечного тракта [11]. Разнообразие клинических проявлений и их тяжести могут быть обусловлены различной функциональной значимостью мутаций в гене *DYNC1H1*. В пользу данного предположения могут свидетельствовать результаты, полученные K. Poirier и соавт., которые описали больных с пороками развития головного мозга, грубой задержкой психомоторного развития и/или генерализованной эпилепсией, имеющих микроделецию в области длинного плеча хромосомы 14 с вовлечением гена *DYNC1H1* [5]. Также показано, что патологические замены, нарушающие структуру моторного домена, могут приводить к грубому нарушению формирования структур головного мозга в эмбриональном периоде, в то время как му-

тации в хвостовом домене обусловливают лишь снижение скорости транспортировки субстратов вдоль длинных аксонов периферических нервов, преимущественно нижних конечностей [6, 12].

Таким образом, полученные нами клинико-генетические корреляции при обследовании двух больных с вновь выявленными мутациями в гене *DYNC1H1* позволяют подтвердить гипотезу, высказанную рядом авторов, о том, что нарушение аминокислотной последовательности хвостового домена обусловливает возникновение СМАНК, а моторного – УО13 в сочетании с пороками развития головного мозга и судорожным синдромом.

К настоящему времени идентифицировано 48 генетических вариантов УО с АД типом наследования. Фенотип УО13 вариабелен и не имеет специфических маркеров, позволяющих заподозрить наличие этого варианта при клиническом неврологическом обследовании. У всех больных помимо интеллектуального дефицита обнаруживаются разнообразные пороки формирования головного мозга в виде полимикрогирии, пахигирии, гипоплазии мозжечка или ствола мозга, истончения мозолистого тела и нарушение структуры базальных ганглиев. У большинства пациентов с УО13 отмечается также диффузная мышечная гипотония, которая в ряде случаев может сменяться значительным повышением мышечного тонуса по мере прогрессирования заболевания. В ряде случаев выявляются дизморфические черты строения лица и деформации стоп.

СМАНК является одним из вариантов дистальных спинальных мышечных атрофий с преимущественным поражением нижних конечностей [13]. Генетические причины возникновения этой группы заболеваний изучены недостаточно. К настоящему времени идентифицировано 3 гена – *BICD2, TRPV4* и *DYNC1H1*, мутации в которых обнаруживаются приблизительно у трети пациентов с симптомами дистальной СМАНК, однако этиология большинства случаев до настоящего времени не установлена. Первые признаки СМАНК, обусловленной мутациями в гене *DYNC1H1,* отмечаются с рождения и характеризуются варусной деформацией стоп различной степени выраженности, в большинстве случаев не требующей хирургической коррекции. Выраженные клинические симптомы появляются на первом году жизни, когда у ребенка нарушается становление моторных навыков, формируется гиперлордоз в поясничном отделе позвоночника. Необходимо отметить, что большинство больных СМАНК наблюдаются с диагнозом «Миелодисплазия пояснично-крестцового отдела спинного мозга», однако специфические МР-признаки и ЭМГ-показатели этого патологического состояния отсутствуют, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики.

Анализ данных литературы и результаты собственных исследований свидетельствуют о том, что до настоящего времени не зарегистрировано мажорных мутаций в гене *DYNC1H1*, а также в других генах, ответственных за возникновение СМАНК и различных нозологических форм УО. Данное обстоятельство, а также выраженная генетическая гетерогенность этих групп заболеваний обусловливают необходимость в качестве основного метода их диагностики использовать секвенирование экзома, а при отсутствии значимых нуклеотидных замен проводить секвенирование генома с анализом ДНК больного и его родителей.

***Финансирование.*** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van der Vleuten A.J., van Ravenswaaij-Arts C.M., Frijns C.J. et al. Localisation of the gene for a dominant congenital spinal muscular atrophy predominantly affecting the lower limbs to chromosome 12q23-q24. Eur J Hum Genet. 1998;6:376–382. https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200229.
2. Harms M.B., Allred P., Gardner R., et al. Dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance: Linkage to 14q32. Neurology. 2010;75(6):539–546. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ec800c.
3. Tsurusaki Y., Saitoh S., Tomizawa K. et al. A DYNC1H1 mutation causes a dom-inant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance. Neurogenetics. 2012;13(4):327–332. https://doi.org/10.1007/s10048-012-0337-6.
4. Willemsen M.H., Vissers L.E., Willemsen M.A. et al. Mutations in DYNC1H1 cause severe intellectual disability with neuronal migration defects. J Med Genet. 2012;49(3):179–183. https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2011-100542.
5. Poirier K., Lebrun N., Broix L., Tian G. Mutations in TUBG1, DYNC1H1, KIF5C and KIF2A cause malformations of cortical development and microcephaly. Nat Genet. 2013 Jun; 45(6): 10.1038/ng.2613. https://doi.org/0.1038/ng.2613.
6. Fiorillo C., Moro F., Yi J. et al. Novel dynein DYNC1H1 neck and motor do-main mutations link distal spinal muscular atrophy and abnormal cortical development. Hum Mutat. 2014;35(3):298–302. https://doi.org/10.1002/humu.22491.
7. Allan V.J. Cytoplasmic dynein. Biochem Soc Trans. 2011,39(5):1169–1178. https://doi.org/10.1042/BST0391169.
8. Schiavo G., Greensmith L., Hafezparast M., Fisher E.M. Cytoplasmic dynein heavy chain: The servant of many masters. Trends Neurosci. 2013;36(11):641–651. https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.08.001.
9. Weedon M.N., Hastings R., Caswell R., et al. Exome sequencing identifies a DYNC1H1 mutation in a large pedigree with dominant axonal Charcot-Marie-Tooth disease. Am J Hum Genet. 2011;89(2):308–312. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.07.002.
10. Strickland A.V., Schabhuttl M., Offenbacher H. et al. Mutation screen reveals novel variants and expands the phenotypes associated with DYNC1H1. J. Neurol. 2015;262:2124–2134. https://doi.org/10.1007/s00415-015-7727-2.
11. Gelineau-Morel R., Lukacs M., Weave N. Stottmann Congenital Cataracts and Gut Dysmotility in a DYNC1H1 Dyneinopathy Patient. Genes (Basel). 2016 Oct; 7(10): 85. https://doi.org/10.3390.
12. Lipka J., Kuijpers M., Jaworski J., Hoogenraad C.C. Mutations in cytoplasmic dynein and its regulators cause malformations of cortical development and neurodegenerative diseases. Biochem Soc Trans. 2013;41(6):1605–1612. https://doi.org/10.1042/BST20130188.
13. Beecroft S.J., McLean C.A., Delatycki M.B. et al. Expanding the phenotypic spectrum associated with mutations of DYNC1H1. Neuromuscular disorders. 2017; 27(7): 607–615. https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.04.011.

Поступила 04.02.19
Принята к печати 10.03.19

**Сведения об авторах**

*Шаркова Инна Валентиновна* - к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-консультативного отдела ФБГНУ «Медико-генетический научный центр»
e-mail:sharkova-inna@rambler.ru
*Inna V. Sharkova* - Ph.D., leading researcher in scientific-advisory department of the Research Center of Medical Genetics
http://orcid.org/0000-0002-5819-4835
*Шаталов Петр Алексеевич* – руководитель отдела диагностики наследственных заболеваний ООО «Генотек», кандидат биологических наук
*Petr Shatalov,* head of the Departament of Hereditary Diseases Diagnostics, LLC «Genotek», Ph.D.
https://orcid.org/0000-0001-5374-8547

*Дадали Елена Леонидовна* - д.м.н., руководитель научно-консультативного отделаФБГНУ «Медико-генетический научный центр», профессор, кафедры молекулярной и клеточной генетики МБФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
*Elena L. Dadali*. - MD, professor indepartment of Molecular and Cell Genetics of the Medical and Biological Faculty of Pirogov Russian National Research Medical University, head of the scientific advisory departmentof the Research Center of Medical Genetics
http://orcid.org/0000-0001-5602-2805