

# ПОЄДНАННЯ ХРОСОМНОЇ РЕОРГАНІЗАЦІЇ ТА УСПАДКОВАНОЇ ТОЧКОВОЇ МУТАЦІЇ ПРИЗВЕЛО ДО РОЗВИТКУ РІДКІСНОГО КЛІНІЧНОГО ФЕНОТИПУ У ПАЦІЄНТА З ПОРУШЕННЯМ ДИФЕРЕНЦІАЦІЇ СТАТІ ТА НЕЙРОМ'ЯЗОВОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Л.В. ПОПОВИЧ<sup>1</sup>, А.В. ШАТІЛЛО<sup>2</sup>, Н.Б. ЗЕЛІНСЬКА<sup>3</sup>, Л.В. ТАВОКІНА<sup>4</sup>,  
О.В. ГОРОДНА<sup>5</sup>, Г.Б. ЛІВШИЦЬ<sup>5</sup>, Д.А. СІРОХА<sup>5</sup>, Л.А. ЛІВШИЦЬ<sup>5\*</sup>

<sup>1</sup> КНП «Обласний перинатальний центр» Житомирської обласної ради, медико-генетичний центр

<sup>2</sup> Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України

<sup>3</sup> Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів та тканин МОЗ України

<sup>4</sup> Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит» МОЗ України

<sup>5</sup> Інститут молекулярної біології і генетики НАН України

E-mail: livshits@edu.imbg.org.ua

З'ясування молекулярно-генетичних механізмів розвитку рідкісних спадкових захворювань є вирішальним в розумінні процесів патогенезу, поліпшенні діагностики та лікуванні пацієнтів. Метою нашого дослідження було: з'ясувати природу генетичних дефектів у пацієнта, який мав ознаки порушень розвитку статі в поєднанні з нейроном'язовою патологією. В роботі були використані: клініко-генеалогічне обстеження, ультраносонаграфічне обстеження, електронейромиографія, біохімічні дослідження гормонів та ферментів в сироватці крові, молекулярно-цитогенетичне дослідження з використанням методу FISH, повноекзомне секвенування ДНК пацієнта, біоінформатичний аналіз. У пацієнта було виявлено ознаки первинного (гіпергонадогипоного) гіпогонадізму та поліневропатичні зміни у нижніх кінцівках (аксонально-демієлізуючого характеру). Встановлено, що зазначені клінічні характеристики фенотипу пацієнта не узгоджуються жодним описом клінічного фенотипу зареєстрованого в Міжнародній базі ОМІМ. За результатами молекулярно-цитогенетичного дослідження в каріотипі пацієнта 46,XX було виявлено локалізацію локусу короткого плеча хромосоми Y (p11.3), який містить ген SRY, на короткому плечі одного із гомологів хромосоми X (локус p22.33) з утворенням дериватної X хромосоми. З іншого боку, за результатами повноекзомного секвенування геномної ДНК пацієнта була виявлена наявність гомозиготної мутації chr5:131165096 C>G (с.110G>C, р.Arg37Pro) у гені HINT1. Таким чином можна зробити висновок, що фенотип з ознаками порушення диференціації статі у поєднанні з аксональною нейропатією з міотонією зумовлений двома незалежними патогенетичними чинниками – перенесенням послідовності гена SRY на X хромосому в результаті X/Y транслокації, що виникла в батьківському сперматогенезі, та успадкованою гомозиготною міссенс мута-

цією (с.110G>C, р.Arg37Pro) гена HINT1. Такі результати свідчать на користь ефективності поєднання молекулярно-цитогенетичних методів дослідження і високоефективного повноекзомного секвенування для з'ясування молекулярних механізмів патогенезу у пацієнтів з рідкісними клінічними фенотипами.

**Ключові слова:** порушення диференціації статі, порушення нейроном'язової системи, хромосомна транслокація, міссенс мутація, SRY, HINT1, X хромосома.

**Вступ.** Широке впровадження новітніх технологій аналізу нуклеотидної послідовності геному людини відкрило нові можливості дослідження генетичної етіології та молекулярних механізмів патогенезу спадкових вад розвитку. У першу чергу, здобутки використання новітніх геномних технологій дозволяють визначити природу хромосомних, генних, епігенетичних аберацій та встановити причини формування складного клінічного фенотипу з ознаками аномального структурно-функціонального розвитку різних систем органів.

Розвиток статевих органів, так само як і центральних та периферійних відділів нервової системи, починається з найбільш ранніх стадій ембріогенезу. Це передбачає можливість спільних молекулярних механізмів патогенезу, які спричинюють розлади в процесах як розвитку і диференціації статі, так і функціонуванні нервової системи (Zimón, 2012; Estermann, 2020; Nostvik, 2021). Генетичні програми чоловіків і жінок конкурують і пригнічують одна одну. Протестікулярний шлях запускається геном SRY (регіон Y, що визначає стать), який розташований на хромосомі Y у локусі короткого плеча p11.2. За відсутності гена SRY акти-

© Л.В. ПОПОВИЧ, А.В. ШАТІЛЛО, Н.Б. ЗЕЛІНСЬКА,  
Л.В. ТАВОКІНА, О.В. ГОРОДНА, Г.Б. ЛІВШИЦЬ,  
Д.А. СІРОХА, Л.А. ЛІВШИЦЬ, 2022

вуються прояєчнікові шляхи WNT4/RSPO1 (R-спондин 1) і катенін бета 1 (Eggers, 2014; Lamothe, 2020). Дисбаланс між специфічними компонентами цих антагоністичних шляхів призводить до розладів/відмін у розвитку статі (DSD). Останнім часом інтенсивні генетичні дослідження механізмів патогенезу у пацієнтів з різними формами порушень розвитку та диференціації статі дозволили ідентифікувати як нові гени-кандидати (Paslan et al, 2020), так і раніше не ідентифіковані патогенні мутації в уже відомих генах, які лежать в основі цього процесу (Martínez de LaPiscina et al, 2020; Rayevsky et al, 2021; Sirokha et al, 2021).

Проте, найбільш складними можуть бути механізми формування синдромальних ознак фенотипу у пацієнтів з порушеннями розвитку і диференціації статі та нейрому'язової патології (<https://www.cegat.com/diagnostics/diagnostic-panels/neuromuscular-diseases/#gene-sets>); Shchagipna et al, 2019). Результати нещодавно проведених досліджень свідчать на користь того, що не тільки нові мутантні гени та неідентифіковані епігенетичні дефекти, а й мультифакторні впливи можуть відігравати суттєву роль в розвитку таких патологій (Braga et al, 2022).

Метою нашого дослідження було з'ясування природи генетичних дефектів у пацієнта, який мав ознаки порушень розвитку статі у поєднанні з нейрому'язовою патологією.

**Матеріали і методи.** *Клінічний фенотип пацієнта.* Дослідження проводились за умов отриманої від батьків інформованої згоди. Дитина народжена від 2-ї вагітності, 1-х своєчасних пологів, на 40–41 тижні з масою 3800,0 гр, зріст 53 см, по шкалі Апгар 7 балів. Стать дитини була визначена, як чоловіча. Статокінетичний розвиток дитини до року – без особливостей. До ендокринолога звернулись у 13,9 років з приводу юнацької правосторонньої гінекомастії. За даними неврологічного дослідження виявлено зниження м'язового тонуса, гіпертрофію литкових м'язів, контрактуру ліктьових суглобів, тремор китиць рук, згинальну контрактуру середнього пальця обох китиць.

*Аналіз гормонів.* Рівні загального тестостерону, лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулоstimулювального гормону (ФСГ) у сироватці крові кількісно визначали за допомогою тех-

нології електрохемілюмінесцентного імуноаналізу на Cobas E411 (Roche Diagnostics, Risch-Rotkreuz, Швейцарія). Набори Elecsys Testosterone II, Elecsys LH, Elecsys FSH та E2 використовували відповідно до інструкцій виробника (Roche Diagnostics, Мангейм, Німеччина).

Пролактин (ПрЛ), антимюллерів гормон (АМГ) досліджували за допомогою Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцарія) за методом ECLIA (імунохімія з електрохемілюмінесцентною детекцією), КФК (креатинфосфокіназа) – досліджували кінетичним методом на обладнанні та реактивах – Siemens Atellica виробник Siemens, країна походження Німеччина.

*Електронейроміографія (ЕНМГ).* Електронейроміографію проводили на приладі НейроМВП-4, з використанням програмного забезпечення нейро-МС (нейрософт), виробник LTD «Ukrmedspectr», Україна.

*Цитогенетичний аналіз.* Каріотипування проводили за стандартною процедурою з використанням техніки диференційного пофарбування хромосом G-banding. Усього було проаналізовано 30 метафазних пластин за допомогою мікроскопа Nikon Eclipse Ci (Nikon, Minato, Японія).

Аналіз FISH було виконано на 200 інтерфазних ядрах за допомогою програмного забезпечення LUCIA Cytogenetics (Прага, Чеська Республіка) відповідно до цитогенетичних рекомендацій та забезпечення якості Європейської цитогенетичної асоціації (GTG-banding, FISH-зонди CEP, LSI (зонди: Yp11.3–SRY; Yp11.1-q11.1–DYZ3; Yq12–DYZ1; CEP–DXZ1) (Abbott Molecular, Лібертівілл, Іллінойс, США).

*Молекулярно-генетичний аналіз.* Геномну ДНК зі зразків крові пробанда виділяли за допомогою набору QIAmp DNA Kit (Qiagen, Hilden, Німеччина). Аналіз 7-го екзона гена SMN проводили за допомогою методу ПЛР в реальному часі зі застосуванням у якості інтеркалюючого барвника SYBR Green за умовами проведення реакції, які були опубліковані раніше (Soloviov et al, 2010). Ампліфікацію проводили на приладі iQ5™ Multicolor Real-Time PCR Detection System (BIO-RAD, США). Отримані результати ПЛР оцінювалися з використанням пакету програмного забезпечення BIO-RAD iQ5 Optical System Software V 2.0.

Дослідження повної екзомної послідовності з використанням методу секвенування наступного покоління (NGS, Next Generation Sequences) проводили у Дослідницькому центрі м'язової дистрофії Джона Уолтона (Університет Ньюкасла) на приладі Illumina HiSeq 4000 system (San-Diego, CA, USA).

Геномні варіанти базувалися на збірці GRCh38. Перелік фільтрованих варіантів включав в себе нонсенс та міссенс варіанти, а також варіанти зі зсувом рамки зчитування і порушень сплайсингу. Проведене фільтрування відносно екзомної послідовності панелі зі 169 генів, які залучені до нейром'язової функції (<https://www.ceph.com/diagnostics/diagnostic-panels/neuromuscular-diseases/#gene-sets>). Були анотовані варіанти з популяційною частотою менше 0,01. Патогенність варіантів оцінювали з використанням ресурсу Variant Effect Predictor (VEP, <https://www.ensembl.org/info/docs/tools/vep/index.html>).

**Результати.** За результатами загального клінічного обстеження зріст і маса тіла пацієнта відповідали віковій нормі для хлопців, будова тіла євнухійна (висока талія, вузький верхній плечовий пояс), двобічна гінекомастія (відповідала Ма3 за Таннером), зовнішні статеві органи сформовані за чоловічим типом, статева формула за Таннером: F1 Ax2-3 P4 OЯ правого 4 лівого 5, ДП6. За результатами гормонального обстеження було виявлено ознаки первинного (гіпергонадотропного) гіпогонадізму: ФСГ – 81,84 мМОд/мл (норма 0,4–4,6) ЛГ – 35,01 мМОд/мл (норма 0,1–7,8), загальний тестостерон 9,76 нмоль/л (норма 8,64–29), SSBG 42,76 нмоль/л (норма 18,3–54,1), естрадіол – 25 пг/мл (норма <23), індекс вільного тестостерону 22,825% (норма 35–92,6). В межах норми були АМГ – 2,27 нг/мл (1,43–11,6) і ПрЛ – 14,12 нг/мл (норма 4,7–16,7).

За результатами ультрасонографії не було виявлено патологічних змін структури яєчок та простати, але були зміни структури обох грудних залоз, з наявністю залозистої тканини зліва 27 × 7 мм, справа 32 × 8 мм, що свідчило на користь справжньої гінекомастії.

За результатами біохімічного обстеження у пацієнта було виявлено суттєво підвищений рівень креатинфосфокінази – КФК 1039 Од/л

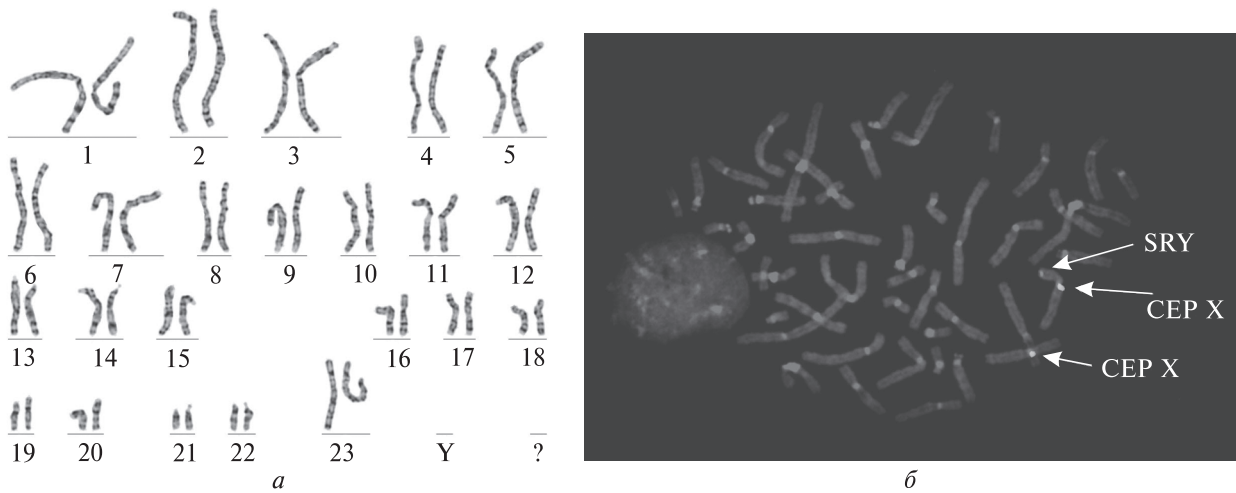
(норма 39–308). В ході подальшого неврологічного дослідження було виявлено прогресуюче порушення координації рухів, зниження м'язового тонуса, гіпертрофію литкових м'язів, контрактуру ліктьових суглобів, тремор китиць, згинальну контрактуру середнього пальця обох китиць рук.

За результатами ЕНМГ зареєстровані патологічні зміни, які свідчать про поєднані поліневропатичні зміни у нижніх кінцівках (аксонально-демієлінуючого характеру) та залучення мотонейронів поперекового потовщення з вираженими вторинно-денерваційними змінами у м'язах нижніх кінцівок на рівні 10–30 % норми.

Таким чином, за результатами клінічного, ендокринологічного та неврологічного обстежень було зроблено висновок, що клінічний фенотип пацієнта не узгоджується за своїми ознаками з жодним описом клінічного фенотипу зареєстрованого в Міжнародній базі ОМІМ, тому подальші наші дослідження були зосереджені на з'ясуванні молекулярно-генетичної природи патогенезу хвороби у даного пацієнта.

На першому етапі було проведено молекулярно-цитогенетичне обстеження пацієнта. За результатами каріотипування у пацієнта було встановлено каріотип 46,XX (рис. 1, а). Подальшим етапом було дослідження із застосуванням методу FISH та використанням ДНК-зондів до певних ділянок хромосом X і Y. Досліджувались хромосома X (СЕР X, Xp11.1-q11.1) та локус, який містить ген *SRY* (Yp11.3). В нормі останній знаходиться на короткому плечі хромосоми Y (LSI *SRY*, Yp11.3). Позитивна гібридизація з ДНК-зондами спостерігалася у центромерних ділянках двох копій хромосоми X та мав місце виразний гібридизаційний сигнал на короткому плечі Xp22.33, що відповідає сигналу гібридизації з послідовністю гена *SRY* (рис. 1, б).

За результатами молекулярно-цитогенетичного аналізу не було виявлено жодних хромосомних аберацій, окрім дериватної хромосоми X, яка містила послідовність гена *SRY* з Y хромосоми як наслідок транслокації під час сперматогенезу. Такий каріотип відповідає відомому синдрому Ля Шапеля, для якого характерні незначні морфологічні порушення статевих ор-



**Рис. 1.** *a* – кариограма, *б* – результат аналізу методом FISH з використанням гібридизаційних зондів: LSI *SRY* (один гібридизаційний сигнал) та *CEP X* (два гібридизаційні сигнали)

*HINT1* (Histidine Triad Nucleotide Binding Protein 1)



**Рис. 2.** Схема відповідності розташування мононуклеотидної заміни C>G в екзоні гена *HINT1*

ганів, зниження рівня тестостерону та азооспермія (Majzoub et al, 2017).

Кариотип із перенесенням в результаті X/Y транслокації послідовності гена *SRY* на X хромосому, є характерним для 85–90 % DSD і лише в рідкісних випадках така реорганізація відбувається за участю аутосоми батьківського походження (Queralt et al, 2008; Shu-Chin Chien et al, 2009). 46,XX *SRY*(+) чоловіки, як правило, мають нормальний фенотип, нормальні зовнішні геніталії, а постановка діагнозу часто відбувається у дорослому віці через безпліддя (Ergun-Longmire et al, 2005; Majzoub et al, 2017). Загальною рисою цієї групи пацієнтів є наявність гіпергонадотропного гіпогонадізму. Проте, ніяких ознак нейро м'язової патології не було описано у пацієнтів з таким синдромом.

Зважаючи на наявність первинного гіпогонадізму пацієнта була призначена замісна терапія препаратами тестостерону тривалої дії, на тлі якої в динаміці відбулось суттєве зменшення ступеня гінекомастії.

У той же час, у досліджуваного нами пацієнта окрім порушень диференціації статі вже у віці 13 років спостерігались ще і суттєва нейро м'язова симптоматика. Результати нейроміографії частково відповідали клінічній картині спінально-м'язової атрофії III-го типу. Проте, за результатами аналізу гена *SMN1* було виявлено наявність двох копій 7-го екзона даного гена, що виключає діагноз спінально-м'язової атрофії.

Ми висунули припущення, що точка розриву нормальної послідовності X хромосоми, яка утворилася в результаті транслокації гена *SRY*, могла призвести до ушкодження кодуючої послідовності якогось гена, який відповідає за розвиток та/або іннервацію рухливих м'язів кінцівок. З метою перевірки даної гіпотези було проведено повноекзомне секвенування геномної ДНК, яку виділили з лейкоцитів периферійної крові пацієнта. Фільтрування даних з VCF файлів проводили через панель зі 169 генів, про які відомо, що мутантні варіанти

в їхній послідовності залучені до нейром'язових порушень.

За результатами такого аналізу у пацієнта була виявлена мутація в гомозиготному стані chr5:131165096 C>G (с.110G>C, р.Arg37Pro) у гені *HINT1*, яка кодує нуклеотид-зв'язуючий білок 1 гістидинової тріади (рис. 2).

Відомо, що цей фермент функціонує у формі гомодимера, як пуринова фосфорамідаза і, хоча природні субстрати даного ферменту залишаються невідомими, в експериментах *in vitro* було встановлено, що цей фермент гідролізує лізил-AMF, який утворюється lisyI-t-RNA синтетазою (Bieganowski et al, 2002; Brenner, 2002; Chou et al, 2007; Chou, Wagner, 2007).

Раніше в даному гені було ідентифіковано мутації, які спричинюють втрату функції білка HINT1. Саме ці мутації було ідентифіковано у пацієнтів зі спектром фенотипових проявів аутосомальної рецесивної аксональної невропатії з нейроміотонією (Zhao et al, 2014; Boaretto et al, 2015; Shchagina et al, 2019; Madeiro et al, 2021). У експериментах на модельних тваринах було визначено, що цей фермент має високий рівень експресії в сідничному нерві мишей (Zimoń et al, 2012).

Оскільки виявлена нами мононуклеотидна заміна локалізована за два нуклеотиди від сайту сплайсингу, залучення даної мутації до порушення транскрипту перевірили з використанням ресурсу Human Splicing Finder (HSF, <http://umd.be/Redirect.html>). Проте, за результатами даного біоінформаційного аналізу не було підтверджено, що виявлена мононуклеотидна заміна призводить до порушення сайту сплайсингу.

Важливо зазначити, що генотипи (гомозиготи та компаундні гетерозиготи) до складу яких входить детектована нами мутація (с.110 G>C), була раніше описана для пацієнтів з хворобою Шарко-Мари-Тута (СМТ-1380 IV.2 та V.1-V.5). Подібні фенотипові ознаки у пацієнтів з даною мутацією спостерігали й інші дослідники (Zhao et al, 2014; Boaretto et al, 2015; Shchagina et al, 2019).

За результатами множинного параметричного аналізу зчеплення, з наступним щільним картуванням гаплотипів ділянки 24.4 Mb на хромосомі 5, було встановлено походження всіх

виявлених мутацій в гені *HINT1* від єдиного предка-засновника (Zimoń et al, 2012). На користь даної гіпотези також свідчать результати отримані іншими авторами (Laššuthová et al, 2015; Shchagina et al, 2019).

Необхідно зазначити, що для нашого пацієнта, в динаміці замісної терапії препаратами тестостерону спостерігали поліпшення стану і функціонування рухливих м'язів кінцівок. Можна припустити, що такий ефект зумовлений стимулюючою дією тестостерону на рухливі м'язи за рахунок зміни експресії гена  $\beta$ -катеніна, яка регулюється андрогеновим рецептором. А це, в свою чергу, частково може компенсувати пригнічення активності  $\beta$ -катеніну за рахунок зниження функції мутантного фермента HINT1 (Weiske, Huber, 2005). Відповідно, можна передбачити ефективність фармакологічного використання препаратів тестостерону для лікування аксональної нейропатії з нейроміотонією.

**Висновки.** Таким чином можна зробити висновки, що фенотип з ознаками порушення диференціації статі у поєднанні з аксональною нейропатією з міотонією зумовлений двома незалежними патогенетичними чинниками – транслокацією послідовності гена *SRY* на X хромосому, що виникла в результаті X/Y транслокації при батьківському сперматогенезі, та успадкованою гомозиготною міссенс мутацією (с.110G>C, р.Arg37Pro) гена *HINT1*. Такі дані свідчать на користь ефективності поєднання молекулярно-цитогенетичних методів дослідження і результатів високоефективного повноекзомного секвенування для з'ясування молекулярних механізмів патогенезу розладів у пацієнтів з рідкісними клінічними фенотипами.

**Конфлікт інтересів.** Автори декларують відсутність конфліктів інтересів.

**Дотримання етичних стандартів.** Етичне схвалення дослідження було отримано від комітета з біоетики Інституту молекулярної біології і генетики (протокол № 2, від 30.04.2013р). Інформована згода була отримана від батьків пацієнта.

**Фінансування.** Дана робота фінансувалася в рамках НДР «Молекулярно-генетичні механізми порушень статевого розвитку людини» Держ. Реєстраційний № 0121U110054

THE COMBINATION OF CHROMOSOMAL REORGANIZATION AND INHERITED POINT MUTATION HAS LED TO THE DEVELOPMENT OF A RARE CLINICAL PHENOTYPE IN A PATIENT WITH DISORDER OF SEX DIFFERENTIATION AND NEUROMUSCULAR PATHOLOGY

L.V. Popovych, A.V. Shatillo, N.B. Zelinska, L.V. Tavokina, O.V. Gorodna, G.B. Livshits, D.A. Sirokha, L.A. Livshits

«Regional Perinatal Center» of Zhytomyr Regional Council

SI «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues, Ministry of Health of Ukraine OHMATDYT National specialized children's hospital Ministry of Health of Ukraine

Institute of Molecular Biology and Genetics, National Academy of Sciences of Ukraine

E-mail: livshits@edu.imbg.org.ua

The elucidation of molecular genetic mechanisms in the development of rare inherited diseases is crucial in understanding the processes of pathogenesis, improving the diagnosis and treatment of patients. The aim of our study was to determine the nature of genetic defects in a patient who showed signs of sexual dysfunction in combination with neuromuscular pathology. The study included: clinical and genealogical examination, ultrasonographic examination, electroneuromyography, study of biochemical parameters in serum: hormones and enzymes, molecular cytogenetic study using the FISH method, whole exome sequencing of the patient's DNA analysis, bioinformatic analysis. The patient showed signs of primary (hypergonadotropic) hypogonadism and polyneuropathic changes in the lower extremities (axonal-demyelinating). It was found that these clinical characteristics of the patient's phenotype do not agree with any description of the clinical phenotype registered in the OMIM International Database. According to the results of molecular cytogenetic study in the patient's karyotype, an unbalanced translocation of the Yp11.3 region containing the *SRY* gene to the short arm region of the X chromosome Xp22.33 with the formation of a derivative X chromosome was detected. On another side, the results of whole exome sequencing of the patient's genomic DNA revealed the presence of a homozygous mutation chr5: 131165096 C> G (c.110G>C, p.Arg37Pro) in the *HINT1* gene. Thus, it can be concluded that the phenotype with signs of disorders of sex differentiation in combination with axonal

neuropathy with myotonia is due to two independent pathogenetic factors – unbalanced translocation of the *SRY* gene sequence on the X chromosome, resulting in paternal spermatogenesis and inheritance of the *HINT1* gene homozygous missense mutation (c.110G>C, p.Arg37Pro). These results support the effectiveness of a combination of molecular cytogenetic research methods and the results of high-performance WES to elucidate the molecular mechanisms of pathogenesis in patients with rare clinical phenotypes.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Bieganski P, Garrison PN, Hodawadekar SC, Faye G, Barnes LD, Brenner Ch. (2002) Show footnotes Adenosine Monophosphoramidase Activity of Hint and Hnt1 Supports Function of Kin28, Ccl1, and Tfb3 Mechanisms of Signal Transduction 277(13):10852–10860
- Boaretto F, Cacciavillani M, Mostacciolo ML, Spalletta A, Piscosquito G, Pareyson D, Vazza G, Briani C. (2015) Novel loss-of-function pathogenic variant of the *HINT1* gene in a patient with distal motor axonal neuropathy without neuromyotonia Muscle Nerve 52(4):688–689. doi.org/10.1002/mus.24720
- Braga B, Gomes N, Nishi M, Freire B, et al. (2022) Variants in 46,XY DSD-Related Genes in Syndromic and Non-Syndromic Small for Gestational Age Children with Hypospadias Sex Dev 16(1):27–33. doi: 10.1159/000518091
- Brenner Ch. (2002) Hint, Fhit, and GalT: function, structure, evolution, and mechanism of three branches of the histidine triad superfamily of nucleotide hydrolases and transferases Biochemistry 41(29): 9003–9014. doi: 10.1021/bi025942q
- Chou TF, Tikh IB, Horta BA et al. (2007) Engineered monomeric human histidine triad nucleotide-binding protein 1 hydrolyzes fluorogenic acyl-adenylate and lysyl-tRNA synthetase-generated lysyladenylate J Biol Chem 282(20):15137–15147
- Chou TF, Wagner CR. (2007) Lysyl-tRNA synthetase-generated lysyl-adenylate is a substrate for Histidine Triad Nucleotide Binding Proteins J Biol Chem 282(7):4719–4727. doi.org/10.1074/jbc.M610530200
- Eggers S, Ohnesorg T, Sinclair A. (2014) Genetic regulation of mammalian gonad development Nat Rev Endocrinol 10:673–683
- Ergun-Longmire B, Vinci G, Alonso L, Matthew S, Tansil S, Lin-Su K, McElreavey K, New MI. (2005) Clinical, hormonal and cytogenetic evaluation of 46,XX males and review of the literature J Pediatr Endocrinol Metab 18(8):739–748. doi: 10.1515/jpem.2005.18.8.739
- Estermann MA, Smith CA. (2020) Applying Single-Cell Analysis to Gonadogenesis and DSDs (Disorders/

- Differences of Sex Development) *Int J Mol Sci* 21(18):6614
- Ilaslan E, Markosyan R, Sproll P, Stevenson BJ, Sajek M, Sajek MP, Hayrapetyan H, Sarkisian T, Livshits L, Nef S\*, Jaruzelska J, Kusz-Zamelczyk K. (2020) The FKBP4 gene, encoding a regulator of the androgen receptor signaling pathway, is a novel candidate gene for androgen insensitivity syndrome *Int J Mol Sci* 21:8403–11. doi: 10.3390/ijms21218403
- Lamothe S, Bernard V, Christin-Maitre S. (2020) Gonad differentiation toward ovary *Ann d'Endocrinol* 81:83–88
- Laššuthová P, Brožková DŠ, Krůtová M, Neupauerová J, Haberlová J, Mazanec R, Dvořáčková N, Goldenberg Z, Seeman P. (2015) Pathogenic variants in HINT1 are one of the most frequent causes of hereditary neuropathy among Czech patients and neuromyotonia is rather an underdiagnosed symptom *Neurogenetics* 16(1):43–54. doi.org/10.1007/s10048-014-0427-8
- Madeiro B.deA.CS, Peeters K, Santos de Lima EL, Amor-Barris S, Els De Vriendt, Jordanova A, Cartaxo Muniz MT, C.da Cunha Correia I. (2021) HINT1 founder mutation causing axonal neuropathy with neuromyotonia in South America: A case report *Mol Genet Genomic Med* doi.org/10.1002/mgg3.1783
- Majzoub A, Arafa M, Starks Ch, Elbardisi H, Said SA, Sabanegh E. (2017) 46,XX karyotype during male fertility evaluation; case series and literature review *Asian J Androl* 19(2):168–172
- Martínez de LaPiscina I, Mahmoud RA, Sauter K-S, Esteva I, Alonso M, Costa I, Rial-Rodríguez JM, Rodríguez-Estévez A, Vela A, Castano L, Flück CE. (2020) Variants of STAR, AMH and ZFPM2/FOG2 May Contribute towards the Broad Phenotype Observed in 46,XY DSD Patients with Heterozygous Variants of NR5A1 *Int J Mol Sci* 21(22) 8554
- Nostvik M, Kateta SM, Schunewolf-Greulich B, Barth AAM, Boschann F, Doummar D, Haack TB, Keren B, Livshits LA, Mei D, Park J, Pisano T, Prouteau C, Umair M, Waqas A, Ziegler A, Guerrini R, Moller R S, Търнер Z. (2021) Clinical and molecular delineation of PUS3-associated neurodevelopmental disorders *Clinical Genetics* 100(5):628–633. doi: 10.1111/cge.14051
- Queralt R, Madrigal I, Vallecillos MA, Morales C, Ballecá J-L, Oliva R, Soler A, Sánchez A, Margarit E. (2008) Atypical XX male with the SRY gene located at the long arm of chromosome 1 and a 1qter microdeletion *Am J Med Genet* 146A(10):1335–1340
- Rayevsky A, Sirokha D, Samofalova D, Lozhko D, Gorodna O, Prokopenko I, Livshits L. (2021) Functional Effects In Silico Prediction For Androgen Receptor Ligand-Binding Domain Novel I836S Mutation *Life* 11(7):659. doi: 10.3390/life11070659
- Sirokha D, Gorodna O, Vitrenko Y, Zelinska N, Ploski R, Nef S, Jaruzelska J, Kusz-Zamelczyk K, Livshits L. (2021) A Novel WT1 Mutation Identified in a 46,XX Testicular/Ovotesticular DSD Patient Results in the Retention of Intron 9 *Biology* 10:1248. doi.org/10.3390/biology10121248
- Soloviev OO, Livshits GB, Podlesnaya SS, Livshits LA. (2010) Implementation of the quantitative Real-Time PCR for the molecular-genetic diagnostics of spinal muscular atrophy *Biopolym Cell* 26(1):51–55
- Shchagina OA, Milovidova TB, Murtazina AF, Rudenskaya GE, Nikitin SS, Dadali EL, Polyakov AV. (2019) HINT1 gene pathogenic variants: the most common cause of recessive hereditary motor and sensory neuropathies in Russian patient *Mol Biol Rep* doi.org/10.1007/s11033-019-05238-z
- Shu-Chin Chien, Yueh-Chun Li, Ming Ho, Pei-Ching Hsu, Ru-Hsiou Teng, Wei-De Lin, Fuu-Jen Tsai, Chyi-Chyang Lin. (2009) Rare rearrangements: a «jumping satellite» in one family and autosomal location of the SRY gene in an XX male *Am J Med Genet* 149A(12):2775-2781
- Weiske J, Huber O. (2005) The histidine triad protein Hint1 interacts with Pontin and Reptin and inhibits TCF-β-catenin-mediated transcription. *J Cell Sci* 118(14):3117–3129. doi: 10.1242/jcs.02437
- Zimoń M, Baets J, Almeida-Souza L, et al. (2012) Loss-of-function mutations in HINT1 cause axonal neuropathy with neuromyotonia *Nat Gen* 44(10). doi: 10.1038/ng.2406
- Zhao H, Race V, Matthijs G, De Jonghe P, Robberecht W, Lambrechts D, Van Damme P. (2014) Exome sequencing reveals HINT1 pathogenic variants as a cause of distal hereditary motor neuropathy *Eur J Hum Genet* 22(6):847–850. doi.org/10.1038/ejhg.2013.231

Надійшла в редакцію 11.04.22  
Після доопрацювання 20.05.22  
Прийнята до друку 18.09.22