



Научная статья

УДК [616-007.17+575.224.22]:616.314.9

DOI: 10.37482/2687-1491-Z231

Ангидротическая эктодермальная дисплазия у ребенка, обусловленная редкой мутацией в гене *EDA* (клинический случай)

Сергей Николаевич Левицкий* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2588-620X>
Татьяна Юрьевна Гагарина** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3071-4146>
Надежда Геннадьевна Давыдова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0700-4261>

*Северный государственный медицинский университет
(Архангельск, Россия)

**Северодвинская стоматологическая поликлиника
(Северодвинск, Россия)

Аннотация. Ангидротическая эктодермальная дисплазия – наследственная патология различной генетической природы с множественными клиническими проявлениями. При медицинских обследованиях, в т. ч. и стоматологических, важен дифференциальный аспект диагностики, т. к. многие формы заболевания имеют схожие клинические проявления. Особый интерес представляют фенотипические эффекты генных мутаций и различных полиморфных вариаций генов-кандидатов эктодермальных дисплазий. **Цель** данного исследования – описание и анализ клинического случая пациента с полной адентией молочных зубов, частичной адентией зачатков постоянных зубов, нарушением формирования зубов и аномалией их формы, обусловленными ангидротической эктодермальной дисплазией в результате редкой мутации в гене эктодисплазина А (*EDA*). **Материалы и методы.** Осуществлен анализ фенотипа пациента мужского пола в возрасте 1,5 лет с нарушением стоматологического статуса в результате заболевания, вызванного наличием в генотипе полиморфного аллеля А гена *EDA*, с последующим анализом данной вариации и установлением ее клинического значения в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU, dbSNP, HGMD, GenBank, MutationTaster, PolyPhen-2, PROVEAN и SIFT. **Результаты.** Информация о клиническом значении полиморфизма с.1043C>A (р. Thr348Asn) гена *EDA* практически отсутствует, однако наличие клинического проявления фенотипа ангидротической эктодермальной дисплазии у пациента позволяет предположить негативный эффект данной однонуклеотидной замены. Описанный клинический случай с редкой генетической патологией в стоматологической практике представляет несомненный интерес для практикующих врачей, т. к. данная патология требует комплексного подхода, длительного лечения и реабилитации.

Ключевые слова: ангидротическая эктодермальная дисплазия, адентия, аномалии развития зубов и челюстей, ген *EDA*, однонуклеотидная замена

© Левицкий С.Н., Гагарина Т.Ю., Давыдова Н.Г., 2025

Ответственный за переписку: Сергей Николаевич Левицкий, адрес: 163000, г. Архангельск, просп. Троцкий, д. 51; e-mail: sergeylevitski@yandex.ru

Для цитирования: Левицкий, С. Н. Ангидротическая эктодермальная дисплазия у ребенка, обусловленная редкой мутацией в гене *EDA* (клинический случай) / С. Н. Левицкий, Т. Ю. Гагарина, Н. Г. Давыдова // Журнал медико-биологических исследований. – 2025. – Т. 13, № 1. – С. 81-90. – DOI 10.37482/2687-1491-Z231.

Original article

Anhidrotic Ectodermal Dysplasia in a Child Due to a Rare Mutation in the *EDA* Gene (a Clinical Case)

Sergey N. Levitskiy* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2588-620X>
Tatyana Yu. Gagarina** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3071-4146>
Nadezhda G. Davydova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0700-4261>

*Northern State Medical University
(Arkhangelsk, Russia)

**Severodvinsk Dental Clinic
(Severodvinsk, Russia)

Abstract. Anhidrotic ectodermal dysplasia is a heterogenous genetic disorder with multiple clinical manifestations. In medical examinations, including dental examinations, the differential aspect of diagnosis is important, since many forms of the disease have similar clinical manifestations. Of particular interest are the phenotypic effects of genetic mutations and numerous polymorphic variations of candidate genes for ectodermal dysplasia. The **purpose** of this study was to describe and analyse a clinical case of a patient with complete anodontia of deciduous teeth, partial anodontia of tooth buds of permanent teeth, impaired tooth formation and abnormal tooth shape due to anhidrotic ectodermal dysplasia as a result of a rare mutation in the ectodysplasin A (*EDA*) gene. **Materials and methods.** We analysed the phenotype of a male 19-month-old patient with dental pathology as a result of a disease caused by the presence of the polymorphic A allele of the *EDA* gene in the genotype. Further, this variation was analysed and its clinical significance was determined using the following databases: PubMed, eLIBRARY.RU, dbSNP, HGMD, GenBank, MutationTaster, PolyPhen-2, PROVEAN, and SIFT. **Results.** There is practically no data on the clinical significance of the c.1043C>A (p.Thr348Asn) polymorphism of the *EDA* gene; however the presence of clinical manifestations of the phenotype of anhidrotic ectodermal dysplasia in the patient suggests a negative effect of this single-nucleotide substitution. The described clinical case with a rare genetic disorder in dental practice is of undoubted interest to practitioners, as this pathology requires a comprehensive medical approach, long-term treatment and rehabilitation.

Keywords: anhidrotic ectodermal dysplasia, anodontia, abnormalities of teeth and jaws, *EDA* gene, single-nucleotide substitution

For citation: Levitskiy S.N., Gagarina T.Yu., Davydova N.G. Anhidrotic Ectodermal Dysplasia in a Child Due to a Rare Mutation in the *EDA* Gene (a Clinical Case). *Journal of Medical and Biological Research*, 2025, vol. 13, no. 1, pp. 81–90. DOI: 10.37482/2687-1491-Z231

Corresponding author: Sergey Levitskiy, address: prosp. Troitskiy 51, Arkhangelsk, 163000, Russia; e-mail: sergeylevitski@yandex.ru

Ангидротическая, или гипогидротическая, эктодермальная дисплазия – наследственная патология, сопровождающаяся множественными клиническими проявлениями. Это обуславливает необходимость исследования генетических механизмов ее формирования. На данный момент имеются сведения о более чем 150 формах эктодермальной дисплазии [1–3].

При стоматологическом обследовании очень важен аспект дифференциальной диагностики проявлений ангидротической эктодермальной дисплазии в полости рта, т. к. многие ее формы имеют схожую клиническую картину [4]. Поскольку в последнее время участились случаи обращения за стоматологической помощью пациентов с данной патологией [5], необходимо изучение конкретных случаев для оказания своевременной и правильной терапевтической и ортодонтической помощи, особенно в детском возрасте.

Ангидротическая эктодермальная дисплазия включает три основных подтипа: аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный, а также синдром Криста–Сименса–Турена, который наследуется X-сцепленно рецессивно [6]. При средней частоте встречаемости эктодермальной дисплазии 1:15 000 – 1:100 000 синдром Криста–Сименса–Турена регистрировался в 80 % случаев [7, 8]. Имеются клинические описания синдромов Клоустона, Хэя–Уэллса, Рэппа–Ходжкина, ADULT-, SHFM4-, LMS-синдромов и др., которые также сопровождаются эктодермальными изменениями [9, 10].

Ангидротическая эктодермальная дисплазия полностью проявляется только у мальчиков, у гетерозиготных девочек отмечаются микродонтия и гиподонтия, гипо- или ангидроз, олиго- или анодонтия [5]. Синдром характеризуется атрихозом/гипотрихозом, зубами неправильной формы или анодонтией/гиподонтией, ангидрозом/гипогидрозом. При осмотре обычно выявляются тонкая, сухая, экзематозная с регионарным гиперкератозом кожа, сухость носоглоточной области. К фено-

типическим особенностям можно отнести выступающий вперед лоб, редкие тонкие брови, периорбитальную гиперпигментацию, седловидную переносицу, гипоплазию челюстей, гиподонтию, анодонтию, микродонтию и другие аномалии зубов.

Исследования в области молекулярной биологии и медицинской генетики позволили установить, что к возникновению эктодермальных дисплазий имеют отношение мутации, происходящие в генах, которые кодируют каскад реакций эктодисплазинового пути фактора «каппа-би» (κB), что приводит к нарушению нормального развития зачаточных структур, возникающих из эктодермы (кожи, волос, зубов). При этом особый интерес вызывает фенотипический эффект генных мутаций и различных полиморфных вариаций генов, отвечающих за формирование эктодермальных дисплазий [11, 12].

К настоящему времени имеются сведения о мутациях в гене эктодисплазина А (*EDA*), который расположен в локусе Xq12-q13.1 и кодирует эктодисплазин А. Мутации в данном гене в основном и приводят к возникновению синдрома Криста–Сименса–Турена [12–14]. Ген *EDA* контролирует работу иммунной и цитокиновой систем, участвует в дифференциации эктодермы, а его генопродукт – белок эктодисплазин – задействован в процессах внутриутробного развития органов эктодермального происхождения [15]. В литературе имеются данные о наличии делеций, инверсий и дупликаций участка генома, связанного с геном *EDA* [16–19].

Известно несколько изоформ гена *EDA*, которые связываются со специфическими рецепторами, кодируемыми геном *EDAR* [18–21]. Мутации в генах *EDAR*, расположенном в локусе 2q13 и кодирующем рецептор эктодисплазина А, и *EDARADD*, расположенном в локусе 1q42.3 и кодирующем особый белок, ассоциированный с *EDAR*-доменом, приводят к аутосомным (доминантным и рецессивным) формам ангидротической эктодермальной дисплазии [18, 22, 23].

Ген *EDAR* кодирует белок, который способен связываться с эктодисплазином А (EDA), после чего происходит активация различных белков-адаптеров, в т. ч. и EDARADD. Это запускает каскад биохимических реакций и активацию генов, отвечающих за развитие эктодермальных органов и тканей [24–26]. В гене *EDAR* описано около 300 мутаций, более 50 из которых патогенны, около 80 % изменений приходится на однонуклеотидные полиморфизмы. Наиболее изученными из известных полиморфных вариантов гена *EDAR* являются rs3827760, rs12623957, rs121908453, rs121908450, rs199984607, rs748225 и др. (ассоциированы с развитием ангидротической эктодермальной дисплазии у представителей разных рас и этносов) [27–29].

В настоящее время в России осуществляются молекулярно-генетические исследования эктодермальной дисплазии, однако вклад полиморфных вариантов различных генов в этиологию и патогенез различных форм данного заболевания остается не до конца изученным, а представление о полном спектре полиморфизмов генов, принимающих участие в развитии эктодермальных дисплазий, позволило бы начать разработку алгоритмов молекулярно-генетической диагностики.

Цель данного исследования – описание клинического случая пациента с полной адентией молочных зубов, частичной адентией зачатков постоянных зубов, нарушением формирования зубов и аномалией их формы, обусловленными ангидротической эктодермальной дисплазией в результате редкой мутации в гене *EDA*.

Материалы и методы. Проведен анализ фенотипа пациента с нарушением стоматологического статуса в результате генетического заболевания, вызванного наличием в генотипе полиморфного аллеля А гена *EDA*. От родителей пациента получено письменное информированное согласие на использование фотоматериалов, данных стоматологического обследования и молекулярно-генетического анализа (форма со-

гласия была подготовлена в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации).

Для выявления клинического значения исследуемой генной вариации проводился обзор доступных литературных источников в PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), eLIBRARY.RU (<https://www.elibrary.ru>), а также в базах данных коротких генетических вариаций (dbSNP, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>), редких генетических заболеваний (Human Gene Mutation Database – HGMD, <https://www.hgmd.cf.ac.uk>), генетических последовательностей (GenBank, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/>). Кроме того, анализировалась информация из ресурсов MutationTaster (<https://www.mutationtaster.org/>; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/NM_001399), PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), Mutation Assessor (<http://mutationassessor.org/r3/>), Protein Variation Effect Analyzer (PROVEAN, <http://provean.jcvi.org/index.php>), Sorting Intolerant from Tolerant (SIFT, <http://sift.jcvi.org/>). Их выбор был основан на общепринятых подходах к поиску информации для отбора полиморфных локусов при проведении ассоциативных генетико-эпидемиологических исследований, согласно которым необходимо учитывать наличие ассоциации с изучаемым признаком по результатам ранее проведенных полногеномных (GWAS) и ассоциативных исследований; ассоциации с фенотипами, имеющими с анализируемым признаком общие биологические пути, регуляторный потенциал (regSNP), влияние на экспрессию генов (eSNP), связь с несинонимическими заменами (nsSNP), tagger SNP (tagSNP) и другие факторы [30].

Результаты. На стоматологический прием пришли родители с мальчиком в возрасте 1 года 6 мес. по направлению педиатра. После обследования были поставлены следующие диагнозы (см. рисунок):

K00.00 Частичная адентия (гиподентия) зачатков зубов 5.5, 5.4, 5.2, 5.1, 6.1, 6.2, 6.4, 6.5, 7.5, 7.4, 7.2, 7.1, 8.1, 8.2, 8.4, 8.5, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, 1.2, 1.1, 2.2, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 3.8, 3.7, 3.6, 3.5, 3.4, 3.2, 3.1, 4.1, 4.2, 4.4, 4.6, 4.7, 4.8;



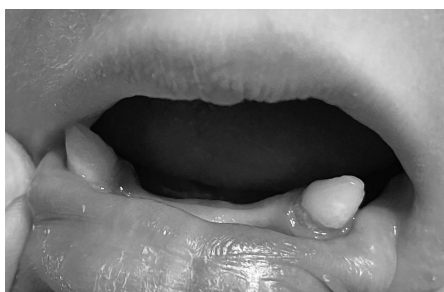
a



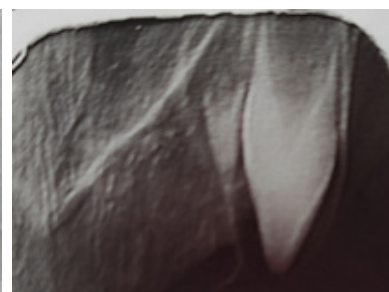
б



в



г



д

Признаки ангидротической эктодермальной дисплазии: *a* – тонкая, сухая кожа, сухость носоглоточной области, периорбитальная гиперпигментация; *б* – снижение нижней трети лица; *в*, *г* – шиповидные зубы верхней и нижней челюсти соответственно; *д* – зачаток постоянного зуба 6.3 на рентгеновском снимке

Signs of anhidrotic ectodermal dysplasia: *a* – thin, dry skin, dryness in the nasopharynx, and periorbital hyperpigmentation; *б* – lowering of the lower third of the face; *в*, *г* – peg-shaped teeth of the upper and lower jaws, respectively; *д* – tooth bud of the permanent tooth 63 on an X-ray image

К00.29 Другие уточненные нарушения формирования зубов. Нарушения формирования зуба, аномалии формы зубов – шиповидные зубы 5.3, 6.3, 7.3, 8.3;

К10.08 Другие уточненные нарушения развития челюстей, аномалии формы челюстных костей. Снижение жевательной эффективности по Н.И. Агапову на 100 %.

В лаборатории ДНК-диагностики Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочков (Москва) было проведено молекулярно-генетическое исследование методом прямого автоматического секвенирования кодирующей последовательности нуклеотидов

в гене *EDA*. ДНК-анализ установил наличие в экзоне 8 полиморфного варианта генотипа С/А, причина возникновения которого заключалась в нуклеотидной замене с.1043С>А, приведшей к замене в положении 348 треонина на аспарагин (р.Thr348Asn) в эктодисплазине А. Установлен транскрипт NM_001399.4.

Обсуждение. Анализ отечественной и зарубежной литературы, а также различных баз данных для медико-генетических исследований позволил установить более 50 полиморфных вариантов гена *EDA*, связанных с изменением нуклеотидной последовательности в экзоне 8. Большинство из них представляли собой

однонуклеотидные замены (SNPs): с.1094Т>С (p.Val365Ala), с.1087А>G (p.Lys363Glu), с.1045G>А (p.Ala349Thr) и др.; были обнаружены делеции: с.1060-1062 delCTC (p.Leu354del), с.1116-1124 delCATGAGCAA (p.Asn372-Ser374del) и дупликации (с.1148-1150 dupTCA; p.Phe383dup), которые ассоциированы с развитием эктодермальной дисплазии у человека, но отнесены к группе условно-патогенных генетических вариаций.

Однако как в отечественной и зарубежной литературе, так и в генетических базах данных dbSNP, HGMD, GenBank информация о полиморфизме с.1043С>А гена *EDA* не обнаружена.

Анализ клинической значимости выявленного варианта гена *EDA* с использованием ресурсов MutationTaster, PolyPhen-2, Mutation Assessor установил данный вариант однонуклеотидной замены как патогенный, а PROVEAN и SIFT определяют его как вариант с нейтраль-

ным клиническим значением, однако на данных ресурсах нет ссылок на первоисточники.

Принимая во внимание отсутствие информации о клиническом значении полиморфизма с.1043С>А (p.Thr348Asn) гена *EDA* и наличие яркого клинического проявления фенотипа ангидротической эктодермальной дисплазии у пациента, можно предположить негативный эффект данной однонуклеотидной замены. Однако для подтверждения клинической значимости выявленной замены необходимо предоставить биологический материал сибсов (при наличии) с указанием их клинического статуса. Описанный клинический случай с редкой генетической патологией в стоматологической практике представляет несомненный интерес для практикующих врачей, т. к. данная патология требует комплексного подхода, длительного лечения и реабилитации у стоматолога.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы

1. Bala M., Pathak A. Ectodermal Dysplasia with True Anodontia // J. Oral Maxillofac. Pathol. 2011. Vol. 15, № 2. P. 244–246. <https://doi.org/10.4103/0973-029x.84515>
2. Zhang L., Yu M., Wong S.-W., Qu H., Cai T., Liu Y., Liu H., Fan Z., Zheng J., Zhou Y., Feng H., Han D. Comparative Analysis of Rare *EDAR* Mutations and Tooth Agenesis Pattern in *EDAR*- and *EDA*-Associated Nonsyndromic Oligodontia // Hum. Mutat. 2020. Vol. 41, № 11. P. 1957–1966. <https://doi.org/10.1002/humu.24104>
3. Lan R., Wu Y., Dai Q., Wang F. Gene Mutations and Chromosomal Abnormalities in Syndromes with Tooth Agenesis // Oral Dis. 2023. Vol. 29, № 6. P. 2401–2408. <https://doi.org/10.1111/odi.14402>
4. Гамаюнов Б.Н., Васильев Г.С., Пекарева Н.А., Шубина Е.С., Гольцов А.Ю. Эктодермальная дисплазия у ребенка с гипотрихозом, эрозиями волосистой части головы и атрезией слезных точек // Клин. дерматология и венерология. 2020. Т. 19, № 6. С. 899–903. <https://doi.org/10.17116/klinderma202019061899>
5. Смердина Ю.Г., Смердина Л.Н. Генезис и клиника эктодермальной дисплазии ангидротической (синдром Криста–Сименса–Турена) // Успехи соврем. естествознания. 2008. № 5. С. 138–139.
6. Торгашина А.Г., Фирсова И.В. Симптомокомплекс эктодермальной дисплазии в клинике стоматологии // Бюл. мед. Интернет-конференций. 2013. Т. 3, № 3. С. 745–747.
7. Eismann H., Knauer K., Künzel W., Müller M., Müller W. Störungen der Dentition und Zahnentwicklung // Kinderstomatologie. Leipzig, 1988. S. 136–139.
8. Zonana J., Elder M.E., Schneider L.C., Orlow S.J., Moss C., Golabi M., Shapira S.K., Farndon P.A., Wara D.W., Emmal S.A., Ferguson B.M. A Novel X-Linked Disorder of Immune Deficiency and Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia Is Allelic to Incontinentia Pigmenti and Due to Mutations in *IKK-Gamma (NEMO)* // Am. J. Hum. Genet. 2000. Vol. 67, № 6. P. 1555–1562. <https://doi.org/10.1086/316914>

9. McGrath J.A., Duijf P.H., Doetsch V., Irvine A.D., de Waal R., Vanmolkot K.R., Wessagowit V., Kelly A., Atherton D.J., Griffiths W.A., Orlow S.J., van Haeringen A., Ausems M.G., Yang A., McKeon F., Bamshad M.A., Brunner H.G., Hamel B.C., van Bokhoven H. Hay–Wells Syndrome Is Caused by Heterozygous Missense Mutations in the SAM Domain of p63 // *Hum. Mol. Genet.* 2001. Vol. 10, № 3. P. 221–229. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.3.221>
10. Rinne T., Hamel B., van Bokhoven H., Brunner H.G. Pattern of p63 Mutations and Their Phenotypes – Update // *Am. J. Med. Genet. A.* 2006. Vol. 140, № 13. P. 1396–1406. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31271>
11. Зеленова М.А., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Куринная О.С., Воинова В.Ю., Юров И.Ю. Дупликация гена *EDA* у мальчика с расстройством аутистического спектра и задержкой развития: молекулярно-цитогенетическое, биоинформатическое и психологическое исследование редкой геномной патологии // *Междунар. журн. приклад. и фундам. исследований.* 2017. № 7-1. С. 97–101.
12. Gaide O., Schneider P. Permanent Correction of an Inherited Ectodermal Dysplasia with Recombinant *EDA* // *Nat. Med.* 2003. Vol. 9, № 5. P. 614–618. <https://doi.org/10.1038/nm861>
13. Филиппова В.В., Неретина И.А., Матвеева Е.А., Еришова Н.М. Ангидротическая эктодермальная дисплазия. Синдром Криста–Сименса–Турена. Диагностическая одиссея // *Здравоохранение Дал. Востока.* 2023. № 4(98). С. 17–22.
14. Музычина А.А., Бугоркова И.А., Тутова К.С., Музычина А.В. Синдром Криста–Сименса–Турена у ребенка (клинический случай) // *Мед.-соц. проблемы семьи.* 2019. Т. 24, № 2. С. 117–120.
15. Mikkola M.L., Thesleff I. Ectodysplasin Signaling in Development // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003. Vol. 14, № 3–4. P. 211–224. [https://doi.org/10.1016/s1359-6101\(03\)00020-0](https://doi.org/10.1016/s1359-6101(03)00020-0)
16. Coe B.P., Witherspoon K., Rosenfeld J.A., van Bon B.W., Vulto-van Silfhout A.T., Bosco P., Friend K.L., Baker C., Buono S., Vissers L.E., et al. Refining Analyses of Copy Number Variation Identifies Specific Genes Associated with Developmental Delay // *Nat. Genet.* 2014. Vol. 46, № 10. P. 1063–1071. <https://doi.org/10.1038/ng.3092>
17. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Iourov I.Y. Neurogenomic Pathway of Autism Spectrum Disorders: Linking Germline and Somatic Mutations to Genetic-Environmental Interactions // *Curr. Bioinform.* 2017. Vol. 12, № 1. P. 19–26. <http://dx.doi.org/10.2174/1574893611666160606164849>
18. Ковальская В.А., Череватова Т.Б., Поляков А.В., Рыжкова О.П. Молекулярно-генетическая характеристика гипогидротических эктодермальных дисплазий // *Вавилов. журн. генетики и селекции.* 2023. Т. 27, № 6. С. 676–683. <https://doi.org/10.18699/VJGB-23-78>
19. Yu K., Sheng Y., Wang F., Yang S., Wan F., Lei M., Wu Y. Eight *EDA* Mutations in Chinese Patients with Tooth Agenesis and Genotype–Phenotype Analysis // *Oral Dis.* 2024. Vol. 30, № 7. P. 4598–4607. <https://doi.org/10.1111/odi.14878>
20. Ranjan P., Das P. Understanding the Impact of Missense Mutations on the Structure and Function of the *EDA* Gene in X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia: A Bioinformatics Approach // *J. Cell. Biochem.* 2022. Vol. 123, № 2. P. 431–449. <https://doi.org/10.1002/jcb.30186>
21. Gökdere S., Schneider H., Hehr U., Willen L., Schneider P., Maier-Wohlfart S. Functional and Clinical Analysis of Five *EDA* Variants Associated with Ectodermal Dysplasia but with a Hard-to-Predict Significance // *Front. Genet.* 2022. Vol. 13. Art. № 934395. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.934395>
22. Bao D.-Y., Yang Y., Tong X., Qin H.-Y. Activation of Wnt/β-Catenin Signaling Pathway Down Regulated Osteogenic Differentiation of Bone Marrow-Derived Stem Cells in an Anhidrotic Ectodermal Dysplasia Patient with *EDA/EDAR/EDARADD* Mutation // *Heliyon.* 2023. Vol. 10, № 1. Art. № e23057. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23057>
23. Wohlfart S., Hammersen J., Schneider H. Mutational Spectrum in 101 Patients with Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia and Breakpoint Mapping in Independent Cases of Rare Genomic Rearrangements // *J. Hum. Genet.* 2016. Vol. 61, № 10. P. 891–897. <https://doi.org/10.1038/jhg.2016.75>
24. Yu K., Huang C., Wan F., Jiang C., Chen J., Li X., Wang F., Wu J., Lei M., Wu Y. Structural Insights into Pathogenic Mechanism of Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia Caused by Ectodysplasin A Variants // *Nat. Commun.* 2023. Vol. 14, № 1. Art. № 767. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36367-6>
25. Zhao Z., Zhang T., Li T., Ye Y., Feng C., Wang H., Zhang X. A Novel *EDAR* Variant Identified in Non-Syndromic Tooth Agenesis: Insights from Molecular Dynamics // *Arch. Oral Biol.* 2023. Vol. 146. Art. № 105600. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2022.105600>

26. Gao Y, Jiang X, Wei Z, Long H, Lai W. The EDA/EDAR/NF- κ B Pathway in Non-Syndromic Tooth Agenesis: A Genetic Perspective // *Front. Genet.* 2023. Vol. 14. Art. № 1168538. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1168538>
27. Wright J.T., Fete M., Schneider H., Zinser M., Koster M.I., Clarke A.J., Hadj-Rabia S., Tadini G., Pagnan N., Visinoni A.F., Bergendal B., Abbott B., Fete T., Stanford C., Butcher C., D'Souza R.N., Sybert V.P., Morasso M.I. Ectodermal Dysplasias: Classification and Organization by Phenotype, Genotype and Molecular Pathway // *Am. J. Med. Genet. A.* 2019. Vol. 179, № 3. P. 442–447. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61045>
28. Adhikari K., Fontanil T., Cal S., Mendoza-Revilla J., Fuentes-Guajardo M., Chacón-Duque J.-C., Al-Saadi F., Johansson J.A., Quinto-Sanchez M., Acuña-Alonzo V., et al. A Genome-Wide Association Scan in Admixed Latin Americans Identifies Loci Influencing Facial and Scalp Hair Features // *Nat. Commun.* 2016. Vol. 7. Art. № 10815. <https://doi.org/10.1038/ncomms10815>
29. Wu S., Zhang M., Yang X., Peng F., Zhang J., Tan J., Yang Y., Wang L., Hu Y., Peng Q., Li J., Liu Y., Guan Y., Chen C., Hamer M.A., Nijsten T., Zeng C., Adhikari K., Gallo C., Poletti G., Schuler-Faccini L., Bortolini M.C., Canizales-Quinteros S., Rothhammer F., Bedoya G., González-José R., Li H., Krutmann J., Liu F., Kayser M., Ruiz-Linares A., Tang K., Xu S., Zhang L., Jin L., Wang S. Genome-Wide Association Studies and CRISPR/Cas9-Mediated Gene Editing Identify Regulatory Variants Influencing Eyebrow Thickness in Humans // *PLoS Genet.* 2018. Vol. 14, № 9. Art. № 1007640. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007640>
30. Пономаренко И.В. Отбор полиморфных локусов для анализа ассоциаций при генетико-эпидемиологических исследованиях // *Науч. резульат. Медицина и фармация.* 2018. Т. 4, № 2. С. 40–54. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5>

References

1. Bala M., Pathak A. Ectodermal Dysplasia with True Anodontia. *J. Oral Maxillofac. Pathol.*, 2011, vol. 15, no. 2, pp. 244–246. <https://doi.org/10.4103/0973-029x.84515>
2. Zhang L., Yu M., Wong S.-W., Qu H., Cai T., Liu Y., Liu H., Fan Z., Zheng J., Zhou Y., Feng H., Han D. Comparative Analysis of Rare *EDAR* Mutations and Tooth Agenesis Pattern in *EDAR*- and *EDA*-Associated Nonsyndromic Oligodontia. *Hum. Mutat.*, 2020, vol. 41, no. 11, pp. 1957–1966. <https://doi.org/10.1002/humu.24104>
3. Lan R., Wu Y., Dai Q., Wang F. Gene Mutations and Chromosomal Abnormalities in Syndromes with Tooth Agenesis. *Oral Dis.*, 2023, vol. 29, no. 6, pp. 2401–2408. <https://doi.org/10.1111/odi.14402>
4. Gamayunov B.N., Vasilyev G.S., Pekareva N.A., Shubina E., Goltsov A.Yu. Ectodermal Dysplasia in a Child with Hypotrichosis, Scalp Erosion and Atresia of Lacrimal Points. *Russ. J. Clin. Dermatol. Venereol.*, 2020, vol. 19, no. 6, pp. 899–903 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/klnderma202019061899>
5. Smerdina Yu.G., Smerdina L.N. Genesis i klinika ektodermal'noy displazii angidroticheskoy (sindrom Krista–Simensa–Turena) [Genesis and Clinical Features of Anhidrotic Ectodermal Dysplasia (Christ–Siemens–Touraine Syndrome)]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*, 2008, no. 5, pp. 138–139.
6. Torgashina A.G., Firsova I.V. Simptomokompleks ektodermal'noy displazii v klinike stomatologii [Symptom Complex of Ectodermal Dysplasia in Dental Symptomatology]. *Byulleten' meditsinskikh Internet-konferentsiy*, 2013, vol. 3, no. 3, pp. 745–747.
7. Eismann H., Knauer K., Künzel W., Müller M., Müller W. Störungen der Dentition und Zahnentwicklung. *Kinderstomatologie.* Leipzig, 1988, pp. 136–139.
8. Zonana J., Elder M.E., Schneider L.C., Orlow S.J., Moss C., Golabi M., Shapira S.K., Farndon P.A., Wara D.W., Emmal S.A., Ferguson B.M. A Novel X-Linked Disorder of Immune Deficiency and Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia Is Allelic to Incontinentia Pigmenti and Due to Mutations in *IKK-Gamma (NEMO)*. *Am. J. Hum. Genet.*, 2000, vol. 67, no. 6, pp. 1555–1562. <https://doi.org/10.1086/316914>
9. McGrath J.A., Duijf P.H., Doetsch V., Irvine A.D., de Waal R., Vanmolkot K.R., Wessagowit V., Kelly A., Atherton D.J., Griffiths W.A., Orlow S.J., van Haeringen A., Ausems M.G., Yang A., McKeon F., Bamshad M.A., Brunner H.G., Hamel B.C., van Bokhoven H. Hay–Wells Syndrome Is Caused by Heterozygous Missense Mutations in the SAM Domain of p63. *Hum. Mol. Genet.*, 2001, vol. 10, no. 3, pp. 221–229. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.3.221>
10. Rinne T., Hamel B., van Bokhoven H., Brunner H.G. Pattern of p63 Mutations and Their Phenotypes – Update. *Am. J. Med. Genet. A*, 2006, vol. 140, no. 13, pp. 1396–1406. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31271>

11. Zelenova M.A., Vorsanova S.G., Yurov Yu.B., Kurinnaya O.S., Voinova V.Yu., Yurov I.Yu. Duplikatsiya gena *EDA* u mal'chika s rasstroystvom autisticheskogo spektra i zaderzhkoy razvitiya: molekulyarno-tsitogeneticheskoe, bioinformaticheskoe i psikhologicheskoe issledovanie redkoy genomnoy patologii [Duplication of *EDA* Gene in a Boy with Autism Spectrum Disorder and Developmental Delay: Molecular Cytogenetic, Bioinformatic and Psychological Investigation of Rare Genomic Pathology]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*, 2017, no. 7-1, pp. 97–101.
12. Gaide O., Schneider P. Permanent Correction of an Inherited Ectodermal Dysplasia with Recombinant *EDA*. *Nat. Med.*, 2003, vol. 9, no. 5, pp. 614–618. <https://doi.org/10.1038/nm861>
13. Filippova V.V., Neretina I.A., Matveeva E.A., Ershova N.M. Angidroticheskaya ektodermal'naya displaziya. Sindrom Krista–Simensa–Turena. Diagnosticheskaya odisseya [Anhidrotic Ectodermal Dysplasia. Christ–Siemens–Touraine Syndrome. Diagnostic Odyssey]. *Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka*, 2023, no. 4, pp. 17–22.
14. Muzychina A.A., Bugorkova I.A., Tutova K.S., Muzychina A.V. Sindrom Krista–Simensa–Turena u rebenka (klinicheskiy sluchay) [Christ–Siemens–Touraine Syndrome in a Child (Case Report)]. *Meditssinsko-sotsial'nye problemy sem'i*, 2019, vol. 24, no. 2, pp. 117–120.
15. Mikkola M.L., Thesleff I. Ectodysplasin Signaling in Development. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2003, vol. 14, no. 3–4, pp. 211–224. [https://doi.org/10.1016/s1359-6101\(03\)00020-0](https://doi.org/10.1016/s1359-6101(03)00020-0)
16. Coe B.P., Witherspoon K., Rosenfeld J.A., van Bon B.W., Vulto-van Silfhout A.T., Bosco P., Friend K.L., Baker C., Buono S., Vissers L.E., et al. Refining Analyses of Copy Number Variation Identifies Specific Genes Associated with Developmental Delay. *Nat. Genet.*, 2014, vol. 46, no. 10, pp. 1063–1071. <https://doi.org/10.1038/ng.3092>
17. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Iourov I.Y. Neurogenomic Pathway of Autism Spectrum Disorders: Linking Germline and Somatic Mutations to Genetic–Environmental Interactions. *Curr. Bioinform.*, 2017, vol. 12, no. 1, pp. 19–26. <http://dx.doi.org/10.2174/1574893611666160606164849>
18. Kovalskaia V.A., Cherevatova T.B., Polyakov A.V., Ryzhkova O.P. Molecular Basis and Genetics of Hypohidrotic Ectodermal Dysplasias. *Vavilov J. Genet. Breed.*, 2023, vol. 27, no. 6, pp. 676–683. <https://doi.org/10.18699/VJGB-23-78>
19. Yu K., Sheng Y., Wang F., Yang S., Wan F., Lei M., Wu Y. Eight *EDA* Mutations in Chinese Patients with Tooth Agenesis and Genotype–Phenotype Analysis. *Oral Dis.*, 2024, vol. 30, no. 7, pp. 4598–4607. <https://doi.org/10.1111/odi.14878>
20. Ranjan P., Das P. Understanding the Impact of Missense Mutations on the Structure and Function of the *EDA* Gene in X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia: A Bioinformatics Approach. *J. Cell. Biochem.*, 2022, vol. 123, no. 2, pp. 431–449. <https://doi.org/10.1002/jcb.30186>
21. Gökdere S., Schneider H., Hehr U., Willen L., Schneider P., Maier-Wohlfart S. Functional and Clinical Analysis of Five *EDA* Variants Associated with Ectodermal Dysplasia but with a Hard-to-Predict Significance. *Front. Genet.*, 2022, vol. 13. Art. no. 934395. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.934395>
22. Bao D.-Y., Yang Y., Tong X., Qin H.-Y. Activation of Wnt/β-Catenin Signaling Pathway Down Regulated Osteogenic Differentiation of Bone Marrow-Derived Stem Cells in an Anhidrotic Ectodermal Dysplasia Patient with *EDA/EDAR/EDARADD* Mutation. *Heliyon*, 2023, vol. 10, no. 1. Art. no. e23057. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23057>
23. Wohlfart S., Hammersen J., Schneider H. Mutational Spectrum in 101 Patients with Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia and Breakpoint Mapping in Independent Cases of Rare Genomic Rearrangements. *J. Hum. Genet.*, 2016, vol. 61, no. 10, pp. 891–897. <https://doi.org/10.1038/jhg.2016.75>
24. Yu K., Huang C., Wan F., Jiang C., Chen J., Li X., Wang F., Wu J., Lei M., Wu Y. Structural Insights into Pathogenic Mechanism of Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia Caused by Ectodysplasin A Variants. *Nat. Commun.*, 2023, vol. 14, no. 1. Art. no. 767. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36367-6>
25. Zhao Z., Zhang T., Li T., Ye Y., Feng C., Wang H., Zhang X. A Novel *EDAR* Variant Identified in Non-Syndromic Tooth Agenesis: Insights from Molecular Dynamics. *Arch. Oral Biol.*, 2023, vol. 146. Art. no. 105600. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2022.105600>
26. Gao Y., Jiang X., Wei Z., Long H., Lai W. The *EDA/EDAR/NF-κB* Pathway in Non-Syndromic Tooth Agenesis: A Genetic Perspective. *Front. Genet.*, 2023, vol. 14. Art. no. 1168538. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1168538>
27. Wright J.T., Fete M., Schneider H., Zinser M., Koster M.I., Clarke A.J., Hadj-Rabia S., Tadini G., Pagnan N., Visinoni A.F., Bergendal B., Abbott B., Fete T., Stanford C., Butcher C., D'Souza R.N., Sybert V.P., Morasso M.I. Ectodermal Dysplasias: Classification and Organization by Phenotype, Genotype and Molecular Pathway. *Am. J. Med. Genet. A*, 2019, vol. 179, no. 3, pp. 442–447. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61045>

28. Adhikari K., Fontanil T., Cal S., Mendoza-Revilla J., Fuentes-Guajardo M., Chacón-Duque J.-C., Al-Saadi F., Johansson J.A., Quinto-Sanchez M., Acuña-Alonzo V., et al. A Genome-Wide Association Scan in Admixed Latin Americans Identifies Loci Influencing Facial and Scalp Hair Features. *Nat. Commun.*, 2016, vol. 7. Art. no. 10815. <https://doi.org/10.1038/ncomms10815>

29. Wu S., Zhang M., Yang X., Peng F., Zhang J., Tan J., Yang Y., Wang L., Hu Y., Peng Q., Li J., Liu Y., Guan Y., Chen C., Hamer M.A., Nijsten T., Zeng C., Adhikari K., Gallo C., Poletti G., Schuler-Faccini L., Bortolini M.C., Canizales-Quinteros S., Rothhammer F., Bedoya G., González-José R., Li H., Krutmann J., Liu F., Kayser M., Ruiz-Linares A., Tang K., Xu S., Zhang L., Jin L., Wang S. Genome-Wide Association Studies and CRISPR/Cas9-Mediated Gene Editing Identify Regulatory Variants Influencing Eyebrow Thickness in Humans. *PLoS Genet.*, 2018, vol. 14, no. 9. Art. no. 1007640. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007640>

30. Ponomarenko I.V. Otbor polimorfnykh lokusov dlya analiza assotsiatsiy pri genetiko-epidemiologicheskikh issledovaniyakh [Selection of Polymorphic Loci for Association Analysis in Genetic-Epidemiological Studies]. *Nauchnyy rezul'tat. Meditsina i farmatsiya*, 2018, vol. 4, no. 2, pp. 40–54. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5>

*Поступила в редакцию 29.05.2024 / Одобрена после рецензирования 04.09.2024 / Принята к публикации 11.11.2024.
Submitted 29 May 2024 / Approved after reviewing 4 September 2024 / Accepted for publication 11 November 2024.*