

Генетическая гетерогенность и некоторые другие проблемы, осложняющие диагностику наследственных болезней нервной системы

Е.Л. Дадали, Е.К. Гинтер, А.В. Поляков

ФГБУ Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Контакты: Елена Леонидовна Дадали genclinic@yandex.ru

Наследственные болезни нервной системы — одна из наиболее многочисленных групп моногенной патологии человека, характеризующаяся выраженной генетической гетерогенностью и клиническим полиморфизмом. В статье определены основные типы генетической гетерогенности и на примерах отдельных нозологических форм этой группы заболеваний предположены причины ее возникновения. Обозначены проблемы, создаваемые генетической гетерогенностью, при проведении медико-генетического консультированияотягощенных семей и предложены способы их решения.

Ключевые слова: наследственные болезни нервной системы, генетическая гетерогенность, клинический полиморфизм, медико-генетическое консультирование

Genetic heterogeneity of hereditary diseases of nervous system: problems and solutions

E.L. Dadali, E.K. Ginter, A.B. Polyakov

Research Centre for Medical Genetic of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

A hereditary disorders of the nervous system is one of the largest group of human monogenic disorders with high-grade genetic heterogeneity and clinical polymorphism. The main types of genetic heterogeneity and their possible causes are explained by giving typical examples of different nosological forms. The basic problems and feasible solution of medico-genetic counseling and education of high-risk families in case of genetic heterogeneity are discussed.

Key words: hereditary nervous system disorders, genetic heterogeneity, clinical polymorphism, medico-genetic counseling

Анализ причин генетической гетерогенности наследственных болезней нервной системы (НБНС), имеющих сходные клинические проявления, — одна из актуальных и вместе с тем сложных проблем клинической генетики. Под генетической гетерогенностью наследственных болезней подразумевают феномен, когда клинически единое заболевание может быть обусловлено мутациями в разных генах (локусная гетерогенность) или, напротив, когда мутации в одном гене обуславливают различные по тяжести клинические формы одного заболевания либо разные по клиническим проявлениям заболевания (аллельная гетерогенность). К настоящему времени выявлена генетическая гетерогенность практически для всех групп наследственной неврологической патологии [1–8]. Идентифицировано несколько десятков генетических вариантов спастических параличей, наследственных моторно-сенсорных полинейропатий, спиноцереbellарных атаксий, поясно-конечностных прогрессирующих мышечных дистрофий и других групп НБНС. Такая выраженная генетическая гетерогенность привела к пересмотру существующих классификаций НБНС и созданию их новой систематики, основанной на различиях в этиологии отдельных генетических вариантов (так называемый геномный принцип), в которой

каждый вариант имеет отдельный номер по каталогу OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) и выделяется на основании картирования и/или идентификации гена, мутации в котором ответственны за его возникновение. Появление таких классификаций предвидел основоположник отечественной нейрогенетики С.Н. Давиденков, который еще в 30-е годы прошлого века писал, что будущие классификации наследственных болезней будут представлять собой не «каталог фенотипов», а «каталог генов» [9].

Идентификация локусной и аллельной гетерогенности НБНС позволила в ряде случаев объяснить механизмы наблюдаемого межсемейного полиморфизма клинических проявлений отдельных нозологических форм [10–13]. Однако причины внутрисемейного полиморфизма, характеризующегося различиями клинических проявлений заболевания у пораженных членов семьи, имеющих одну и ту же мутацию в гене, окончательно не выяснены.

Локусная гетерогенность. Анализ локусной генетической гетерогенности позволяет выявлять генетические сети и кодируемые ими молекулярные комплексы, осуществляющие элементарные физиологические функции. Значительное сходство клинических симптомов

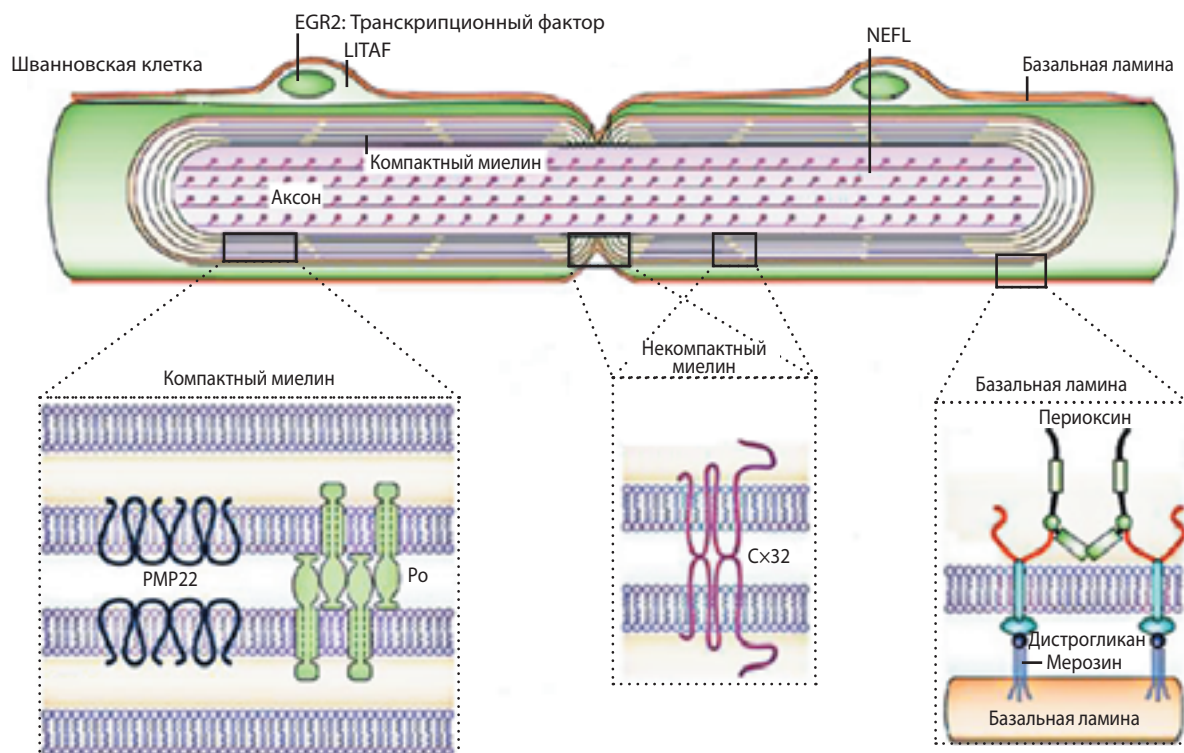


Рис. 1. Локализация белковых продуктов генов, ответственных за возникновение наследственных демиелинизирующих полинейропатий. *EGR2*, *LITAF*, *NEFL*, *PMP22*, *Po*, *Cx32*-гены, ответственные за возникновение различных генетических вариантов наследственных моторно-сенсорных демиелинизирующих полинейропатий. Источник: Niemann A., Berger P., Suter U. Pathomechanisms of mutant proteins in Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med* 2006;8(1-2):217-42, с модификациями

генетически гетерогенных нозологических форм НБНС при наличии локусной гетерогенности объясняется единством их патогенетических механизмов. Белковые продукты генов, мутации в которых ответственны за возникновение генетически гетерогенной патологии, могут функционировать в одних и тех же тканях в качестве структурных белков, быть ферментами, обеспечивающими различные этапы катаболизма одних и тех же субстратов, являться транскрипционными факторами или участвовать в качестве отдельных звеньев путей сигнальной трансдукции. Примером локусной гетерогенности служат наследственные демиелинизирующие моторно-сенсорные полинейропатии — группа заболеваний, обусловленных мутациями в генах, продукты которых являются структурными белками периферических нервов, формирующих их миелиновую оболочку или осевые цилиндры. Нарушение или прекращение функции одного из этих белков — продуктов разных генов — неизбежно приведет к возникновению специфических симптомов полинейропатий [12, 14–16]. Локализация белков в структуре периферических нервов и генетические варианты, возникающие при нарушении их функционирования, представлены на рис. 1.

Сходные патогенетические механизмы установлены для группы поясно-конечностных прогрессирующих мышечных дистрофий с аутосомно-рецессивным типом

наследования [6, 10]. Показано, что различные генетические варианты этой группы заболеваний возникают при мутациях в генах, продукты которых обеспечивают функционирование сложной цепи взаимодействия белков (от ядерной оболочки до соединительно-тканых структур перимизия), обеспечивающих синхронизацию процессов сокращения мышечного волокна (рис. 2).

Показана также генетическая гетерогенность ряда вариантов врожденных структурных миопатий (ВСМ), которые имеют не только сходные клинические проявления, но и единый морфологический дефект, выявляемый при биопсии мышц. К генетически гетерогенным вариантам ВСМ относится центронуклеарная (миотубулярная) миопатия. В основе возникновения клинических признаков заболевания лежит нарушение процесса формирования мышечных волокон в эмбриональном периоде, приводящее к появлению гипоплазии мышц с центрально расположенными ядрами, напоминающими миотубулы, характерные для эмбрионального периода формирования мышц. Такой морфологический дефект служит основным дифференциально-диагностическим критерием этого нозологического варианта ВСМ. Фенотип этой нозологии может быть обусловлен мутациями в 3 генах — миотубуларина, амфифизина и динамина 2-го типа — обуславливающих X-сцепленное рецессивное, аутосомно-

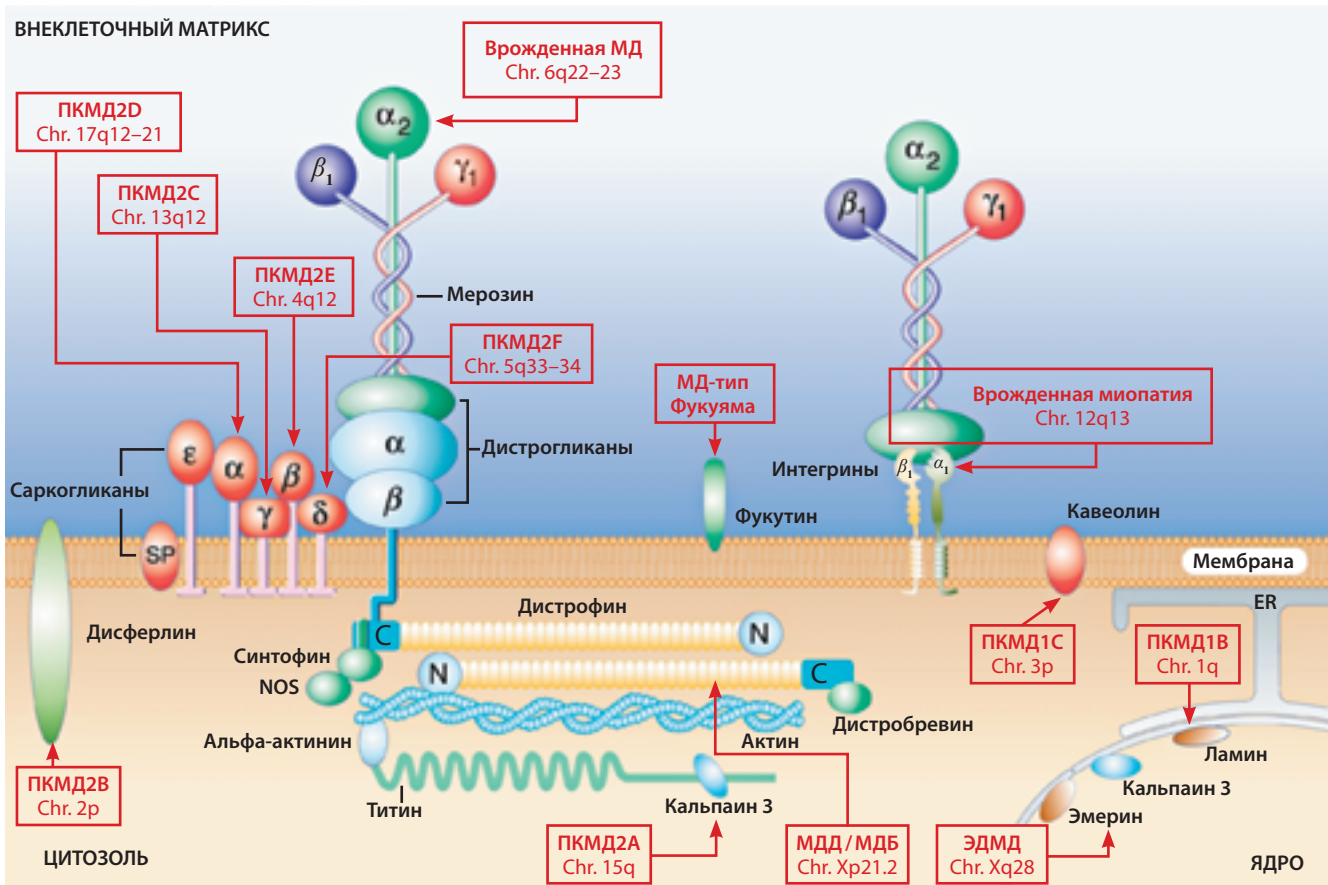


Рис. 2. Локализация белковых продуктов генов, ответственных за возникновение распространенных вариантов пояснично-конечностных прогрессирующих мышечных дистрофий. ПКМД — пояснично-конечностная прогрессирующая мышечная дистрофия; МДД/МДБ — мышечная дистрофия Дюшенна/Бекера; ЭДМД — Эмери-Дрейфуса мышечная дистрофия; Chr. — хромосома.
Источник: <http://www.bio.unipd.it/bam/PDF/12-1/02480AngeliniC.pdf> с модификациями

рецессивное и аутосомно-доминантное наследование заболевания соответственно. Показано, что нокаут всех этих генов у мышей вызывает нарушение дифференцировки миобластов. Таким образом, постановка диагноза центронуклеарной миопатии недостаточна для установления генетического варианта и обуславливает необходимость проведения уточняющей ДНК-диагностики.

Аллельная гетерогенность. Аллельная гетерогенность наследственных болезней, обусловленная мутациями в 1 гене, выявляет разнообразие функций этого гена и его продуктов во времени и пространстве и их участие в разных метаболических сетях. В большинстве случаев аллельные варианты, обусловленные различными мутациями в одном и том же гене, характеризуются различной тяжестью единого по клиническим проявлениям заболевания. При этом тяжесть клинических проявлений наследственного заболевания может зависеть от типа мутации или ее локализации в гене, обуславливающих различные нарушения функции белкового продукта. Мутации, нарушающие аминокислотную последовательность в значимых для функционирования белка доменах, лежат в основе возникновения тяжелых про-

явлений заболевания, в то время как мутации в функционально менее значимых участках белковой молекулы обуславливают более легкое течение болезни. Менее изучены механизмы аллельной гетерогенности, характеризующейся возникновением различных по клиническим проявлениям заболеваний при мутациях в одном и том же гене [5, 17].

Показано, что одна из причин феномена аллельной гетерогенности заключается в нарушении тканеспецифического альтернативного сплайсинга гена и/или процессинга белка. Для объяснения этого варианта аллельной гетерогенности рассмотрим механизмы возникновения некоторых ламинопатий. К настоящему времени описано 11 генетических вариантов заболеваний, обусловленных мутациями в гене ламина (*LAMINA/C*), которые относятся к 4 группам наследственных заболеваний: прогрессирующие мышечные дистрофии, нервные амиотрофии, липодистрофии и прогероидные синдромы. Ген локализован на хромосоме 1q21.2–21.3 и содержит 12 экзонов. Он кодирует преламин — предшественник зрелых ламин А и С. Созревание ламина А происходит в результате сложной посттрансляционной модификации преламина А. По-

казано, что преламин состоит из 664 аминокислот, 98 из которых формируют уникальные мотивы на С-конце белковой молекулы. Считается, что наиболее значимый из них мотив СААХ (С — цитозин, АА — алифатические аминокислоты, Х — любая аминокислота), который используется для внедрения в ядерную мембрану. После закрепления на ядерной мембране этот мотив, вместе с 14 другими аминокислотами (647–661) отщепляется, таким образом, зрелый ламин А состоит из 646 аминокислот. Альтернативный сайт сплайсинга для образования ламин А и С находится в 10-м экзоне. В начале процессинга происходит добавление липидной группы к цитозину, входящему в состав СААХ-мотива (рис. 3). Показано, что все мутации в гене ламина, обуславливающие возникновение одного из наиболее распространенных синдромов преждевременного старения — прогерии и синдрома Гетчинсона–Гилфорда, нарушают процесс сплайсинга в области 3-го конца гена, что приводит к изменению процессинга преламина и накоплению его в клетке. Ряд авторов предлагают называть этот мутантный преламин прогеринном [18]. Кроме того, необходимо иметь в виду, что ламинны структурно и функционально связаны с другими белками ядерной оболочки, функции которых еще не изучены. Это свидетельствует о сложности процессов, происходящих с участием ламин, и позволяет предполагать, что клинический фенотип зависит не только от структуры мутантного ламина, но и от характера его взаимодействия с тканеспецифическими белками. Отсюда возникает необходимость поиска комплекса белков, функционирование которых нарушается из-за мутации в гене ламина. Решение этой проблемы способствовало бы расшифровке патогенеза заболевания и поиску эффективной терапии ламинопатий.

Другой механизм аллельной гетерогенности реализуется при прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса с аутосомно-доминантным типом наследования. Известно, что основное количество случаев прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса наследуется Х-сцепленно рецессивно и обусловлено мутациями в гене эмерина. Исследования последних лет показали, что основная функция ламина в мышечной ткани — обеспечение правильной ориентации эмерина в ядерной оболочке, с которым он образует единый комплекс. Мутации в той части гена ламина, которая кодирует аминокислотную последовательность белка, обеспечивающую связь с эмерином, служат, таким образом, одной из причин аллельной гетерогенности.

Сходные механизмы возникновения генетической гетерогенности наблюдаются при дилатационной кардиомиопатии, при которой происходит нарушение взаимосвязи ламина с актином — основным наряду с миозином белком, обеспечивающим мышечное сокращение.

Наиболее изучены патогенетические механизмы ламинопатий, сопровождающихся нарушением формирования жировой ткани (липидистрофий). Так, было

показано, что в структуре ламина имеется строго определенный участок, расположенный между аминокислотными остатками 227 и 487, необходимый для дифференцировки адипоцитов. Установлено, что именно в этом участке белковой молекулы происходит взаимодействие ламина с белком SREBP1, являющимся транскрипционным фактором при дифференцировке адипоцитов. По данным ряда авторов, мутации в гене ламина А/С, нарушающие аминокислотную последовательность указанного региона, неизбежно приводят к возникновению наследственных ламинопатий из группы липидистрофий [18, 19].

Интересно отметить, что в некоторых случаях замены одной и той же аминокислоты в полипептидной молекуле ламина на разные аминокислоты приводило к проявлению разных клинических фенотипов. Например, миссенс-мутация Arg527Pro обнаружена в случае мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса, Arg527Cys — прогерии и синдрома Гетчинсона–Гилфорда, Arg527His — мандибулоакральной дистрофии. Напротив, замена аргинина в положении 482 на аминокислоты: триптофан (Arg482Trp), глутамин (Arg482Gln), лейцин (Arg482Leu) — неизменно приводила к заболеванию семейной липидистрофией типа FPLD. Возможно, что пониманию механизма возникновения тех или иных вариантов ламинопатий поможет изучение свойств белка при изменении заряда или размеров радикала в той аминокислоте, на которую происходила замена при миссенс-мутациях. Так, в выше приведенном примере положительно заряженная аминокислота аргинин в положении 527 заменялась неполярным гидрофобным пролином, полярным гидрофильным цистеином и положительно заряженным гистидином с циклическим радикалом, что приводило к кардинальному изменению клиники заболевания. В другом примере происходила замена аргинина в положении 482 на незаряженные аминокислоты, но с разными радикалами, и это не изменяло вариант патологии.

Таким образом, для практикующего врача-невролога консультирование больного зачастую заканчивается на этапе диагностики определенного наследственного заболевания, в то время как для врача-генетика диагностики определенной нозологической формы зачастую бывает недостаточно, так как требует идентификации определенного генетического варианта с использованием молекулярно-генетических методов. Идентификация определенного генетического варианта необходима: 1) для определения особенностей клинических проявлений и течения заболевания; 2) установления типа наследования генетического варианта и расчета повторного риска рождения больного ребенка в отягощенной семье; 3) планирования профилактических мероприятий в отягощенной семье, направленных на предотвращение рождения больного ребенка, основу которых составляет дородовая диагностика; 4) разработки методов патогенетической терапии и генотерапии.

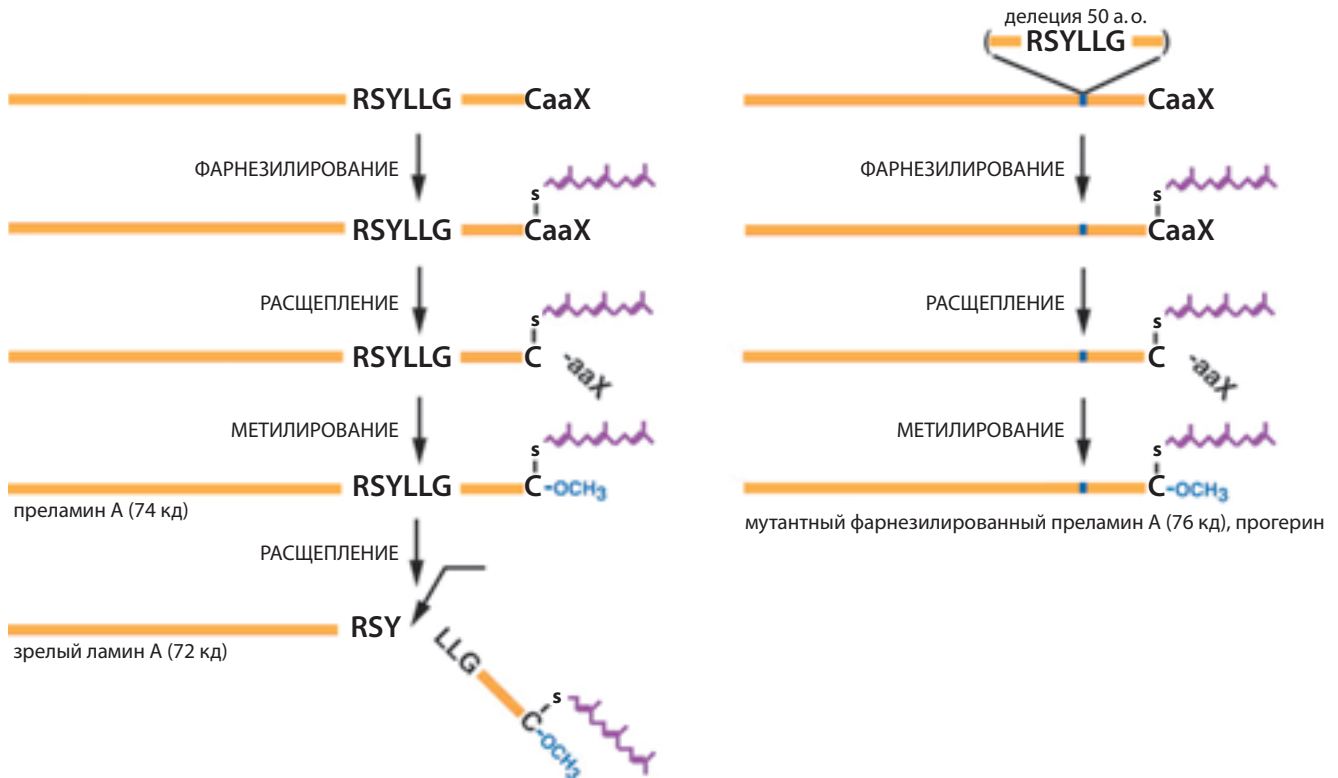


Рис. 3. Биогенез ламина А/С и его нарушение при синдроме Гетчинсона—Гилфорда.

Источник: Young S.G., Meta M., Yang S.H., Fong L.G. Prelamin A farnesylation and progeroid syndromes. *J Biol Chem* 2006;281(52):39741–5

Существование локусной генетической гетерогенности НБНС создает существенные проблемы при проведении диагностического этапа медико-генетического консультирования семей с отягощенным анамнезом и требует разработки диагностического алгоритма, регламентирующего этапы диагностического поиска с использованием методов ДНК-анализа. Для создания такого алгоритма необходимы проведение исследований, направленных на поиск специфических клинических симптомов, характерных для определенного генетического варианта, а также анализ частот встречаемости отдельных генетических вариантов в той или иной популяции. Зачастую поиск таких симптомов оказывается безрезультатным и при постановке диагноза приходится оперировать лишь различиями в частотах встречаемости отдельных признаков при различных генетических вариантах.

Еще одной проблемой медико-генетического консультирования при НБНС является наличие неполной пенетрантности мутантного гена, а также наличие внутрисемейного полиморфизма — различных по тяжести клинических проявлений у пораженных членов семьи, являющихся носителями мутации в одном и том же гене. До настоящего времени нет четких данных о причинах этих феноменов. Достаточно хорошее объяснение феномену антиципации удалось получить только у больных с наличием экспансии тринуклеотидных повторов в различных генах. Так, показано, что

появление вариантов хореи Гентингтона и миотонической дистрофии 1-го типа с ранним началом обусловлено значимым увеличением количества повторов в генах *HTT* на хромосоме 4p16.3 и *DMPK* на хромосоме 19q13.3 в мужском и женском мейозах соответственно.

В качестве одной из гипотез, объясняющих возникновение внутрисемейного клинического полиморфизма, предполагается влияние генов-модификаторов, локализованных в том же хромосомном регионе, что и мутантный ген, или на другой хромосоме, а также влияние полиморфных аллелей генов, осуществляющих сходные функции. Благодаря исследованиям последних лет удалось обнаружить несколько таких генов. В качестве примера рассмотрим генетические механизмы возникновения проксимальных спинальных мышечных атрофий (СМА) 1–3-го типов. Идентифицировано 3 аллельных варианта заболевания, имеющих сходные клинические проявления, но значительно отличающиеся по возрасту начала и тяжести течения заболевания. Первый вариант — болезнь Верднига—Гоффманна — возникает в первые 6 мес жизни и характеризуется злокачественным течением, приводящим к смерти больных до 2-летнего возраста. Второй, промежуточный вариант манифестирует в интервале от 6 до 18 мес и характеризуется более доброкачественным течением и большей продолжительностью жизни. Третий вариант — болезнь Кугельберга—Веландера — возникает в интервале от 18 мес

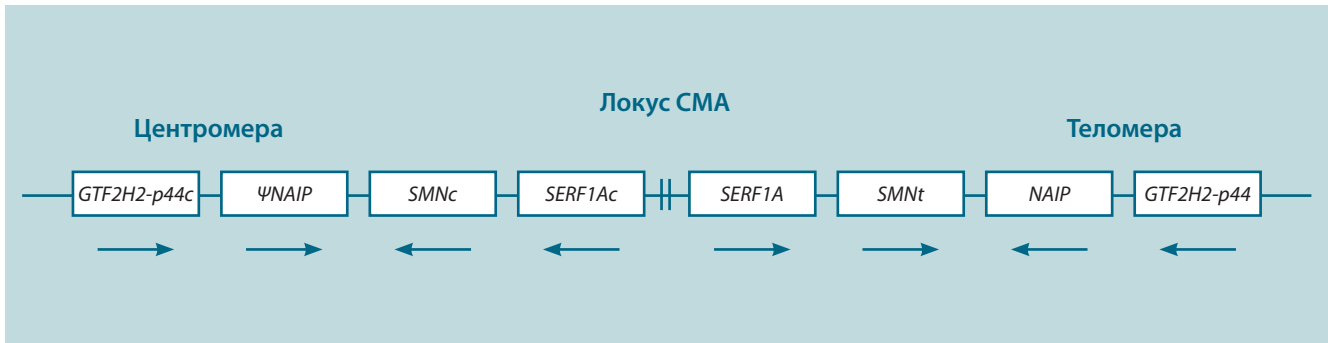


Рис. 4. Расположение генов на хромосоме 5q 12.2–13.3, вносящих вклад в модификацию тяжести проксимальных спинальных амиотрофий 1–3-го вариантов

до 20 лет, больные самостоятельно передвигаются и их продолжительность жизни составляет в среднем 30–40 лет. Все 3 варианта наследуются по аутосомно-рецессивному типу и обусловлены мутациями в гене *SMNt*, картированном на хромосоме 5q12.2–13. Основной тип мутации — делеции 7-го и/или 8-го экзонов гена, обнаружение которых является необходимым и достаточным условием диагностики всех 3 вариантов заболевания. Показано, что различия тяжести клинических проявлений аллельных вариантов проксимальной спинальной амиотрофии обусловлено влиянием генов-модификаторов, локализованных в том же хромосомном регионе, что и ген *SMNt* [20, 21]. Эта область представлена инвертированным повтором и включает еще 3 гена, мутации в которых могут вносить вклад в модификацию тяжести клинических проявлений спинальных амиотрофий (рис. 4). Так, более чем у половины больных со спинальной амиотрофией 1-го типа наряду с делециями в гене *SMNt* обнаруживается мутация в гене *NAIP* при гомозиготном состоянии, а у 15–25% оказывается делетированным еще и ген *H4F5t*. Делеции этих генов у больных со 2-м вариантом СМА обнаруживаются гораздо реже, а у больных с вариантом Кугельберга—Веландер совсем не встречаются. Еще одним фактором, модифицирующим тяжесть течения заболевания, является количество центромерных копий гена *SMNc*. Нуклеотидная последовательность этого гена сходна с таковой в гене *SMNt*, но отличается по одному экзону. Кодируемый этим геном белковый продукт может до некоторой степени замещать отсутствие гена *SMNt*. Показано, что у больных с СМА 2-го и особенно 3-го типа количество копий этого гена увеличено.

Кроме того, данные литературы и собственные наблюдения свидетельствуют о наличии у больных СМА родственников с наличием делеции в гене *SMNt* в гомозиготном состоянии, но не имеющих клинических проявлений [22]. Иначе говоря, это одно из немногих наследственных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, для которого выявлена неполная пенетрантность гена. Исследования, проведенные G.E. Orrea и соавт. [23], позволили выявить механизмы этого явления. С учетом того, что все непораженные

носители были женщины, высказано предположение о наличии гена-модификатора на хромосоме X. Эти предположения подтвердились. Установлено, что таким модификатором является ген *PLS3*, локализованный на хромосоме Xq23 и экспрессирующий белок пластин 3-го типа. Показано, что концентрация этого белка у непораженных носительниц повышена. Известно, что этот белок играет важную роль в аксоногенезе посредством увеличения продукции F-актина. Увеличение уровня этих белков способно нивелировать патологические последствия нарушения функционирования продукта гена *SMNt* посредством увеличения длины и степени ветвления аксонов мотонейронов спинного мозга. Таким образом, выявлено несколько факторов, оказывающих модифицирующее влияние на тяжесть клинических проявлений СМА — протяженность делеции на хромосоме 5q12.2–13.3, с захватом генов *NAIP* и *p44*, число копий генов *SMNc* и повышение концентрации белка пластина — продукта гена на хромосоме X. Полученные результаты, свидетельствующие о модифицирующем влиянии различных белковых продуктов, открывают хорошие перспективы для лечения больных спинальной амиотрофией, как с использованием генотерапии, так и направленные на увеличение экспрессии генов *SMNc* и *PLS3*.

Таким образом, бурное развитие молекулярной генетики в последнем десятилетии позволило получить новые данные об этиологии и механизмах патогенеза значительного числа НБНС, что привело к увеличению информации об особенностях клинических проявлений, уточнению границ клинического полиморфизма отдельных генетических вариантов, способствовало совершенствованию их классификационной структуры, способов диагностики и профилактики. Выявлено существование выраженной генетической гетерогенности, как аллельной, так и локусной, всех групп НБНС, наличие которой существенно затрудняет уточнение диагноза определенного генетического варианта, расчета риска рождения больного ребенка в отягощенных семьях и планирования в них профилактических мероприятий.

Одним из способов решения этой проблемы является создание алгоритмов диагностики отдельных генети-

ческих вариантов НБНС на основании анализа особенностей их клинических проявлений и спектра мутаций в различных этнических группах. В Медико-генетическом научном центре (МГНЦ) РАМН в течение ряда лет велись работы в этом направлении, итогом которых стало создание алгоритмов диагностики наследственных демиелинизирующих моторно-сенсорных полинейропатий, поясно-конечностных прогрессирующих мышечных дистрофий с аутосомно-рецессивным типом наследования, врожденных прогрессирующих мышечных дистрофий и СМА. Использование этих алгоритмов позволяет существенно снизить экономические и временные затраты на проведение дорогостоящих методов ДНК-анализа и оптимизировать процесс медико-генетического консультирования отягощенных семей. Результаты проведенных исследований и анализ данных литературы свидетельствуют о постоянно увеличивающемся количестве генетических вариантов НБНС. Тем не менее большинство практикующих врачей-неврологов хорошо знакомы с особенностями клинических проявлений и типами наследования нескольких десятков форм моногенных НБНС, несмотря на то что их число насчитывает более 500 форм и с каждым годом эта цифра возрастает. В последние годы опубликован ряд научных статей и монографий по наиболее распространенным и значимым классам НБНС. Однако до настоящего времени отсутствует источник, позволяющий одновременно получить исчерпывающую информацию об этиопатогенезе, особенностях клинических проявлений, диагностических возможностях различных параклинических методов, типах наследования и способах профилактики этих заболеваний. Это связано прежде всего с трудностями получения и анализа информации об особенностях клинических проявлений, способах параклинической диагностики и механизмах этиопатогенеза идентифицированных генетических вариантов. Отсутствие такой информации приводит к неправильной или несвоевременной диагностике заболеваний и снижению эффективности медико-генетического консультирова-

ния отягощенных семей. Таким образом, возникает разрыв между научными достижениями и их использованием в практической неврологии и генетике.

Решению этой проблемы может способствовать создание автоматизированной информационно-поисковой системы, содержащей информацию о клиникогенетических характеристиках большого числа НБНС [24]. Использование такой программы в клинической работе врача-невролога и генетика является наилучшим видом помощи при постановке диагноза и разработке эффективных мер профилактики. Существующие в настоящее время зарубежные информационно-диагностические программы охватывают широкий круг наследственных заболеваний, но при этом содержат недостаточно полные описания клиникогенетических характеристик НБНС. Недостатки имеющихся программ заключаются также в отсутствии динамического характера описания клинического портрета и справочного материала по отдельным классам и группам заболеваний, что существенно снижает возможность использования данных программ как обучающих систем. Кроме того, англоязычные программы, по понятным причинам, не всегда доступны для широкого круга пользователей.

Все это обусловило необходимость разработки информационно-диагностической поисковой системы для наследственных болезней нервной системы, ориентированной на отечественного пользователя и включающей всю информацию, необходимую для постановки диагноза, изложенную в удобной и приемлемой для отечественного пользователя форме. В МГНЦ РАМН создана информационно-поисковая система по наследственным нервно-мышечным заболеваниям, которая не только помогает уточнению диагноза НБНС по заданному пользователем признакам, но и содержит большое количество справочного материала, выполняющего функции учебного пособия, который может постоянно обновляться по мере появления новых данных о клинике и этиологии различных нозологических форм.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Горбунова В.Н., Савельева-Васильева Е.А., Красильников В.В. Молекулярная неврология. Часть 1. СПб.: Интермедика, 2000.
2. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: МИА, 2002.
3. Иллариошкин С.Н., Руденская Г.Е., Иванова-Смоленская И.А. и др. Наследственные атаксии и паралигии. М.: МИА, 2006.
4. Тверская С.М., Чухрова А.Л., Дадали Е.Л. и др. Разнообразие клинических проявлений моногенных наследственных заболеваний, обусловленных мутациями в одном гене. Мед генетика 2007;6:3–11.
5. Aebi U., Cohn J., Buchle L. et al. The nuclear lamina is a meshwork of intermediate filament type filaments. Nature 1986;323:560–4.
6. Angelini C. Limb-girdle muscular dystrophies heterogeneity of clinical phenotypes and pathogenetic mechanisms. Acta Myol 2004;23:130–13.
7. Campbell L., Potter A., Ignatius J. et al. Genomic variation and gene conversion in spinal muscular atrophy: implications for disease process and clinical phenotype. Am J Hum Genet 1997;61:40–50.
8. Hentati A., Lamy C., Melki J. et al. Clinical and genetic heterogeneity of Charcot-Marie-Tooth disease. Genomics 1992;126:155–7.
9. Давиденков С.Н. Проблема полиморфизма наследственных болезней нервной системы. Л.: Изд-во ВИЭМ, 1934. 139 с.
10. Дадали Е.Л., Щагина О.А., Рыжкова О.П. и др. Особенности клинических

проявлений поясно-конечностной прогрессирующей мышечной дистрофии типа 2А у российских больных. Журн неврол и психиатр 2010;4:79–83.

11. Шагина О.А., Дадали Е.Л., Поляков А.В. Нарушение структуры и функции хондриома как причина возникновения наследственной моторно-сенсорной нефропатии 2А типа. Мед генетика 2006;5(3):13–7.
12. Berger P., Young P., Suter U. Molecular cell biology of Charcot–Marie–Tooth disease. Neurogenetics 2002;4:1–15.
13. Boerkoel C.F., Takashima H., Garcia C.A. et al. Charcot–Marie–Tooth disease and related neuropathies: mutation distribution and genotype–phenotype correlation. Ann Neurol 2002;51:190–201.
14. Houlden H., Reilly M.M. Molecular genetics of autosomal-dominant demyelinating Charcot–Marie–Tooth disease. Neuromolecular Med 2006; 8(1–2):43–62.
15. Keller M.P., Chance P.E. Inherited neuropathies: from gene to disease. Brain Pathol 1999;9:327–41.
16. Lewis R.A. Clinical electrophysiology and pathophysiology: lessons from studies in demyelinating neuropathies. J Neurol Sci 2004;220(1–2):125–6.
17. Руденская Г.Е., Тверская С.М., Чухрова А.Л. и др. Разнообразие болезней, обусловленных мутациями гена LMNA. Мед генетика 2004; 3:569–76.
18. Young S.G., Meta M., Yang S.H., Fong L.G. Prelamin A farnesylation and progeroid syndromes. J Biol Chem 2006;281(52):39741–5.
19. Stephen L. Maiment, Juliet A. Ellis Muscular dystrophies, dilated cardiomyopathy, lipodystrophy and neuropathy: the nuclear connection. Expert Reviews in Molecular Medicine: <http://www.expertreviews.org/02004842h.htm>. — 2002
20. Cobben J.M., van der Steege G., Grootsholten P. et al. Deletions of the survival motor neuron gene in unaffected siblings of patients with spinal muscular atrophy. Am J Hum Genet 1995;57:805–8.
21. Samilchuk E., D'Souza B., Bastaki L. Deletion analysis of the SMN and NAIP genes in Kuwaiti patients with spinal muscular atrophy. Hum Genet 1996; 98:524–7.
22. Jedrzejowska M., Borkowska J., Zimowski J. et al. Unaffected patients with a homozygous absence of the SMN1 gene. Europ J Hum Genet 2008;16:930–4.
23. Oprea G.E., Kroeber S., McWhorter M.L. et al. Plastin 3 is a protective modifier of autosomal recessive spinal muscular atrophy. Science 2008;320: 524–7.
24. Угаров И.В., Дадали Е.Л., Евдокименков В.А. Информационно-поисковая диагностическая система для наследственных нервно-мышечных заболеваний. Мед генетика 2004;9:428–32.