

Сравнительный анализ особенностей фенотипов поясно-конечностных мышечных дистрофий 2А и 2I типов

И.В. Шаркова, Е.Л. Дадали, О.П. Рыжкова, В.Н. Евдокименков

ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, Москва

Контакты: Инна Валентиновна Шаркова sharkova-inna@rambler.ru

Проведен сравнительный анализ частоты встречаемости 36 клинических симптомов в 3 группах пациентов: с поясно-конечностной мышечной дистрофией (ПКМД) 2А и 2I типов и с ПКМД, при которой мутации в генах CAPN3 и FKRP не обнаружено. Показано отсутствие специфического симптомокомплекса, позволяющего проводить дифференциацию этих генетических вариантов только на клиническом уровне.

Предложен алгоритм молекулярно-генетического обследования больных в зависимости от возраста дебюта заболевания и некоторых клинических симптомов. Предложенный алгоритм позволит значительно снизить экономические и временные затраты при проведении дорогостоящих ДНК-анализов.

Ключевые слова: поясно-конечностная мышечная дистрофия, 2А тип, 2I тип, гены CAPN3, FKRP, кальпаин 3, фукутинсвязанный белок, контрактуры крупных суставов, псевдогипертрофии икроножных мышц, медико-генетическое консультирование

Comparative analysis of features phenotype limb-girdle muscular dystrophy 2A and 2I types

I.V. Sharkova, E.L. Dadali, O.P. Ryzhkova, V.N. Evdokimenkov

Medical-genetic center of science of the Russian Academy of Medical Science, Moscow

A comparative analysis of the frequency of occurrence of 36 clinical symptoms in the three groups of patients with LGMD 2A and LGMD 2I types and LGMD those patients who have mutations in CAPN3 and FKRP was detected. The absence of a particular symptom, allowing for the differentiation of these genetic variants on clinical level.

An algorithm for molecular genetic investigation of patients according to age at onset and some clinical symptoms. The proposed algorithm can significantly reduce the economic and time costs during expensive standing DNA analysis.

Key words: limb-girdle muscular dystrophy, 2A type, 2I type, genes CAPN3, FKRP, calpain 3, fukutin-related protein, contractures of large joints, pseudohypertrophy calf muscles, medical and genetic counseling

Введение

Поясно-конечностные мышечные дистрофии (ПКМД) – генетически гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся прогрессирующей мышечной слабостью, снижением сухожильных рефлексов, атрофией скелетных мышц преимущественно тазового и плечевого поясов конечностей. В более 85 % случаев заболеваний, манифестирующих после периода нормального моторного развития, при которых гены картированы на аутосомах, ПКМД наследуется рецессивно. Эта группа, обозначаемая как ПКМД 2-го типа, включает 10 генетических вариантов (от А – до J) [1, 2], и их частота составляет в среднем 1 на 15 тыс. населения (PMID: 14959561). Показано, что в большинстве европейских популяций наиболее распространенным генетическим вариантом ПКМД 2-го типа является тип А (OMIM: 253600), обусловленный мутациями в гене кальпаина 3 (CAPN3), картированного на хромосоме 15q15.1-q21.1 [3]. На его долю приходится от 30 до 40 % всех случаев этой группы заболеваний [4–6]. Второй по частоте вариант ПКМД 1-го типа (OMIM:607155) обусловлен мутациями в гене фукутинсвязанного белка

(FKRP) [7, 8], локализованном на хромосоме 19q13.3 [9]. В разных популяциях мира он диагностируется в 6–38 % случаев в выборках больных с аутосомно-рецессивными (АР) ПКМД [10, 11]. Еще от 9 до 68 % в этой группе заболеваний приходится на саркогликанопатии (ПКМД 2С, ПКМД 2D, ПКМД 2Е, ПКМД 2F) [12–14]. Остальные варианты АР ПКМД встречаются достаточно редко и характерны для изолированных групп населения. Так, ПКМД 2J описана только в финской популяции [15], ПКМД 2H – только среди высокоинбридной популяции хаттеритов [16], ПКМД 2L диагностирована лишь у нескольких пациентов французской общины в Канаде [17].

Вследствие того, что белковые продукты генов, мутации в которых приводят к развитию АР ПКМД, участвуют в одном патогенетическом процессе, клинические проявления всех генетических вариантов этой группы заболеваний характеризуется значительным сходством. Это затрудняет диагностику определенного генетического варианта и снижает эффективность медико-генетического консультирования, направленного на профилактику возникно-

вения повторных случаев заболевания в отягощенных семьях.

Цель исследования — на основании анализа клинических признаков в выборке больных с наиболее распространенными в популяции РФ генетическими вариантами ПКМД 2А и 2I типов выявить особенности фенотипических проявлений, позволяющих осуществлять их диагностику на клиническом уровне. Обнаружение таких особенностей позволит оптимизировать молекулярно-генетическую диагностику, что существенно снизит экономические затраты при использовании дорогостоящих методов ДНК-анализа.

Материалы и методы

Проведен анализ фенотипических особенностей 116 больных (55 мужчин и 61 женщина) из 110 семей в возрасте от 4 до 58 лет с клиническими проявлениями ПКМД, возникшей после периода нормального моторного развития. В 6 семьях установлен АР-тип наследования заболевания, остальные случаи были спорадическими.

На основании полученных результатов ДНК-анализа сформировано 3 группы больных с ПКМД в зависимости от выявленного этиологического фактора. Первую группу составил 61 больной (24 женщины и 37 мужчин) с ПКМД 2А, 2-ю группу — 15 больных (12 женщин и 3 мужчин) с ПКМД 2I, 3-ю группу — 40 пациентов (25 женщин и 15 мужчин) с ПКМД, у которых не обнаружено мутаций в генах *CAPN3* или *FKRP*.

Молекулярно-генетический анализ образцов ДНК проводился в лаборатории ДНК-диагностики ФГБУ МГНЦ РАМН. Исследование генов *CAPN3* и *FKRP* проводили с помощью прямого автоматического секвенирования кодирующих областей, включая области экзон-интронных соединений. Выделение геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови пациентов проводилось с помощью набора реактивов для выделения DNA Prep100 (DIAtom™) по протоколу производителя.

На каждого больного была составлена карта фенотипа, которая включала 33 качественных и 2 количественных признака: возраст дебюта и уровень активности креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови (табл. 1).

Статистическая обработка полученных результатов была направлена на выявление ядра клинических признаков, частота встречаемости которых статистически значимо различалась в сформированных 3 группах больных ПКМД. Результаты клинических исследований численно выражались в бинарной шкале оценок, т. е. каждому клиническому признаку присваивалось одно из двух возможных значений: $X_i = 1$, если соответствующий признак наблюдался у больного, и $X_i = 0$ в противном случае. Таким образом, фенотип каждого из пациентов в исследуемых группах выражался точкой в многомерном пространстве клиниче-

ских признаков, координатами которой являлись конкретные значения признаков. Соответственно, описание клинического фенотипа каждой группы представляет множество точек, каждая из которых выражает клинический фенотип отдельного пациента. Клинический фенотип исследуемых групп представлен в виде «доверительного шара» определенного радиуса. Центром такого шара является точка, координаты которой определяются как средние арифметические значений каждого из признаков, рассчитанные по всем пациентам группы. В качестве радиуса шара используется такой, при котором «доверительный шар» поглощает 95 % точек, относящихся к определенной группе.

При сравнении частоты встречаемости клинических признаков использовался уровень значимости 0,05, различия считались достоверными при $p < 0,05$. Сопоставление частоты проводилось стандартным методом сравнения выборочных долей. Оценка статистической значимости различий в частоте встречаемости клинических признаков в группах больных проводилась на основе критерия Стьюдента для выборочной частоты признаков с учетом поправки Йетса на непрерывность. Для анализа различий между группами по возрасту манифестации использовался непараметрический критерий Манна–Уитни, поскольку характер распределения показателей возраста манифестации заболевания в группах отличается от нормального. Сравнение групп по значениям КФК, измеряемым в количественной шкале, проводилось с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллиса для анализа множественных различий. Необходимость применения непараметрического критерия обусловлена тем, что распределение значений КФК в сравниваемых группах отличается от нормального, что делает невозможным сравнение групп по значениям КФК на основе метода дисперсионного анализа.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного анализа обнаружена высокая степень сходства фенотипов больных с ПКМД всех трех групп, что может быть обусловлено сходством патогенетических механизмов развития заболевания. Полученные результаты графически представлены на рис. 1. Из рисунка видно, что существуют значительные перекрытия областей, характеризующих варибельность клинического фенотипа пациентов анализируемых групп ПКМД. Это обстоятельство указывает на близость клинической манифестации исследуемых типов ПКМД. В то же время для каждой анализируемой группы ПКМД существуют фрагменты шаров, неперекрываемые областями, соответствующими другим типам ПКМД, что свидетельствует о наличии отдельных симптомов, которые могут быть использованы для дифференциальной диагностики

ПКМД 2А и ПКМД 2I типов при клиническом осмотре. С целью их выявления был проведен анализ частоты встречаемости каждого из таких симптомов в исследуемых группах пациентов (см. табл. 1). При сравнении клинических признаков больных с ПКМД 2А и 2I типов (1-я и 2-я группы) статистически достоверные различия выявлены в частоте встречаемости следующих признаков: нарушение ходьбы на пятках, гипотрофия мышц плечевого пояса, снижение силы в проксимальных отделах нижних и верхних конечностей. Все эти признаки достоверно чаще обнаруживались в 1-й группе больных. Кроме того, у этих же пациентов обнаружены симптомы, которые не выявлены при осмотре больных 2-й группы, а именно: «крыло-видные» лопатки, симптом дряблых надплечий, «осиная» талия, степпаж, деформация стоп и кистей, сколиоз в грудопоясничном отделе, нарушение ходьбы на носках, гипотрофия мышц голени и предплечий, кардиопатия. Также обращают на себя внимание клинические признаки, которые не имеют статистически значимого различия в 1-й и 2-й группе больных, но играют важную роль при дифференциальной диагностике во время объективного осмотра. Так, во 2-й группе псевдогипертрофии икроножных мышц были отмечены у 50 % больных, а в 1-й группе — только у 29 %. Кроме того, в 1-й группе контрактуры крупных суставов встречались в 2 раза чаще. Важно отметить, что первыми в патологический процесс вовлекались голеностопные суставы, контрактуры в которых отмечались в ранней стадии ПКМД 2А типа и приводили к появлению специфической походки с тенденцией к ходьбе на носках.

При сравнении частоты встречаемости клинических признаков у больных 1-й и 3-й групп выявлены различия по следующим признакам: «крыловидные» лопатки, симптом дряблых надплечий, нарушение ходьбы на пятках, снижение силы в дистальных отделах нижних конечностей, снижение силы в проксимальных отделах нижних и верхних конечностей. Доля пациентов, у которых наблюдается данный признак, в 1-й группе достоверно превышает таковую в 3-й группе. Кроме того, в группе больных с ПКМД 2А типа (1-я группа) обнаружены деформации стоп и кистей, а также сколиоз в грудопоясничном отделе позвоночника, которые встречались в 12,9; 3,29 и 25,81 % соответственно и не были выявлены у больных 3-й группы.

При сравнительном анализе частоты встречаемости анализируемых признаков в 1-й и 3-й группах выявлены статистически значимые различия по следующим признакам: изменение походки по типу утиной и псевдогипертрофии икроножных мышц. Эти признаки чаще обнаруживались у больных с ПКМД 2I типа. При этом у них не выявлено таких признаков, как «осиная» талия, «крыловидные» лопатки, нарушение ходьбы на носках, гипотрофия мышц голени и предплечий, контрактура мелких суставов, кардиопатии, интенционный

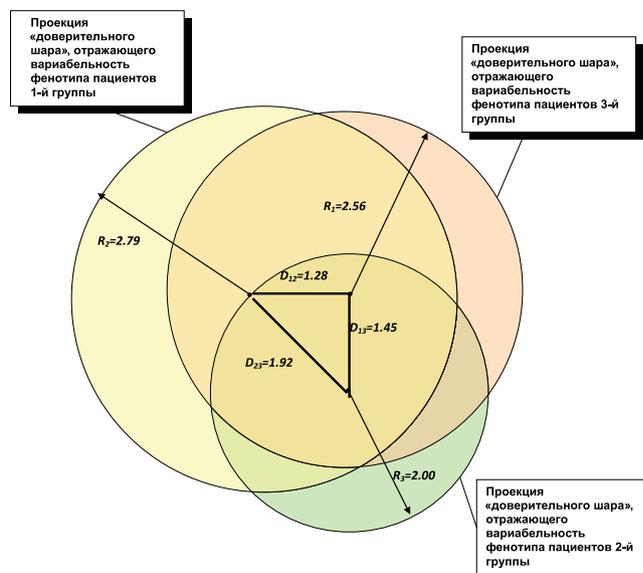


Рис. 1. Проекция «доверительных шаров», отражающих вариabельность фенотипов различных групп больных ПКМД

тремор кистей и асимметрия поражения, которые с различной частотой встречались у больных 3-й группы.

При проведении сравнительного анализа средних значений уровня активности КФК в 3 группах ПКМД не обнаружено статистически достоверных различий (табл. 2).

Таким образом, на основании сравнения частоты встречаемости клинических признаков в группе больных с ПКМД 2А и 2I типов можно сделать заключение о более тяжелом течении ПКМД 2А типа. Однако наблюдаемый клинический полиморфизм у больных двух анализируемых групп ПКМД может быть обусловлен широким диапазоном возраста их манифестации. Так, в группе ПКМД 2I отмечены 2 возрастных диапазона появления первых признаков заболевания — до 5 лет и после 20 лет, а в группе ПКМД 2А их 3 — с 6 до 10 лет, с 11 до 20 лет и после 20 лет. Интересно отметить, что в группе больных с ПКМД 2I типа не отмечено ни одного случая дебюта заболевания в возрасте от 11 до 20 лет. В то же время при ПКМД 2А типа более чем у 50 % больных заболевание манифестирует именно в этом возрастном периоде. Ограниченность выборки наблюдаемых нами больных не позволила сформировать подгруппы со сходным возрастом манифестации в 2 исследуемых группах. При проведении такого сравнения результаты могли бы быть более значимыми, так как известна зависимость тяжести клинических проявлений ПКМД от возраста начала [7, 18].

Важным критерием дифференциальной диагностики ПКМД 2А и 2I типов могли бы служить данные иммуногистохимического исследования, в частности анализа концентрации белка кальпаина 3 в биоптатах мышц. Однако проведенные в последние годы работы показали, что эти данные не являются абсолютными. Установлено, что у 58 % больных ПКМД с мутацией

Таблица 1. Частота встречаемости признаков среди пациентов с различными типами ПКМД

| Признак | Частота, % | | | p | | |
|---|------------------|----------------|-----------------|------------------|-------------------|-----------------|
| | Гр. III, n=40 | Гр. I, n=61 | Гр. II, n=15 | Гр. III Гр. I | Гр. III Гр. II | Гр. I Гр. II |
| Возраст дебюта до 5 лет | 53,57 | 3,23 | 50,00 | 0,00 | 0,87 | 0,00 |
| Возраст дебюта 6–10 лет | 7,14 | 29,03 | 16,67 | 0,04 | 0,46 | 0,54 |
| Возраст дебюта 11–20 лет | 32,14 | 58,06 | 0,00 | 0,06 | 0,11 | 0,01 |
| Возраст дебюта старше 20 лет | 7,14 | 9,68 | 33,33 | 0,71 | 0,08 | 0,13 |
| «Крыловидные лопатки» | 25,00 | 67,74 | 0,00 | 0,00 | 0,18 | 0,00 |
| Симптом дряблых предплечий | 10,71 | 54,84 | 0,00 | 0,00 | 0,41 | 0,02 |
| «Осиная» талия | 7,14 | 3,23 | 0,00 | 0,49 | 0,50 | 0,66 |
| Изменение походки по типу утиной | 57,14 | 61,29 | 100,00 | 0,76 | 0,05 | 0,07 |
| Степпаж | 0,00 | 6,45 | 0,00 | 0,18 | – | 0,53 |
| Трудности при подъеме по лестнице | 85,71 | 93,55 | 100,00 | 0,31 | 0,33 | 0,54 |
| Приемы Говерса | 89,29 | 93,55 | 100,00 | 0,59 | 0,41 | 0,54 |
| Нарушение ходьбы на пятках | 25,00 | 80,65 | 33,33 | 0,00 | 0,69 | 0,02 |
| Нарушение ходьбы на носках | 3,57 | 6,45 | 0,00 | 0,62 | 0,64 | 0,53 |
| Гипотрофия мышц голени | 32,14 | 32,26 | 0,00 | 0,98 | 0,11 | 0,11 |
| Гипотрофия мышц предплечий | 32,14 | 22,58 | 0,00 | 0,41 | 0,11 | 0,20 |
| Гипотрофия мышц плечевого пояса | 89,29 | 100,00 | 83,33 | 0,06 | 0,68 | 0,03 |
| Гипотрофия мышц тазового пояса | 89,29 | 100,00 | 83,33 | 0,06 | 0,68 | 0,03 |
| Гипотрофия мышц лица | 0,00 | 0,00 | 0,00 | – | – | – |
| Отсутствие/снижение ахилловых рефлексов | 75,00 | 83,87 | 100,00 | 0,39 | 0,18 | 0,29 |
| Отсутствие/снижение коленных рефлексов | 92,86 | 93,55 | 100,00 | 0,76 | 0,50 | 0,53 |
| Отсутствие/снижение рефлекса двуглавой мышцы | 67,86 | 83,87 | 83,33 | 0,16 | 0,47 | 0,97 |
| Отсутствие/снижение карпорадиального рефлекса | 64,29 | 64,52 | 83,33 | 0,98 | 0,38 | 0,39 |
| Снижение силы в дистальных отделах нижних конечностей | 21,43 | 48,39 | 16,67 | 0,04 | 0,79 | 0,17 |
| Снижение силы в дистальных отделах верхних конечностей | 21,43 | 32,26 | 16,67 | 0,33 | 0,79 | 0,47 |
| Снижение силы в проксимальных отделах нижних конечностей | 75,00 | 100,00 | 83,33 | 0,00 | 0,68 | 0,03 |
| Снижение силы в проксимальных отделах верхних конечностей | 75,00 | 100,00 | 83,33 | 0,00 | 0,68 | 0,03 |
| Деформация стоп | 0,00 | 12,90 | 0,00 | 0,05 | – | 0,36 |
| Деформация кистей | 0,00 | 3,23 | 0,00 | 0,34 | – | 0,66 |
| Контрактуры крупных суставов | 50,00 | 64,52 | 33,33 | 0,28 | 0,45 | 0,16 |
| Контрактуры мелких суставов | 3,57 | 3,23 | 0,00 | 0,93 | 0,64 | 0,66 |
| Поясничный гиперлордоз | 28,57 | 45,16 | 16,67 | 0,19 | 0,55 | 0,21 |
| Сколиоз | 0,00 | 25,81 | 0,00 | 0,00 | – | 0,17 |
| Кардиопатия | 21,43 | 25,81 | 0,00 | 0,68 | 0,22 | 0,17 |
| Интенционный тремор кистей | 3,57 | 0,00 | 0,00 | 0,29 | 0,64 | – |
| Диффузная мышечная гипотония | 39,29 | 54,84 | 50,00 | 0,24 | 0,63 | 0,83 |
| Псевдогипертрофии икроножных мышц | 10,71 | 29,03 | 50,00 | 0,08 | 0,03 | 0,32 |
| Асимметрия поражения | 3,57 | 6,45 | 0,00 | 0,62 | 0,64 | 0,53 |

в гене *CAPN3* экспрессируемый им белок в биоптате мышц не определяется, а 22 % имеют частичное уменьшение его количества. От 10 до 20 % больных имеют нормальное количество белка, но с потерянной автокаталитической активностью [5, 19–21]. При иммуно-

гистохимическом исследовании биоптата мышц больных ПКМД 2I также выявлено снижение количества кальпаина 3 [22]. Эти данные говорят о том, что результаты анализа кальпаина 3 в мышцах (как количественные, так и качественные его характеристики)

Таблица 2. Уровень КФК в исследуемых группах больных ПКМД

| Средние значения КФК, ед/л | | | Статистика Краскела-Уоллиса | P |
|----------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------|------|
| 3-я группа (n = 0) | 1-я группа (n = 61) | 2-я группа (n = 15) | | |
| 2633,4 ± 1044,2 | 3577,2 ± 1067,4 | 5328,5 ± 3654,6 | 3,77 | 0,15 |

всегда должны подтверждаться анализом мутаций в гене *CAPN3*.

Таким образом, на основании проведенного нами исследования частоты встречаемости клинических признаков ПКМД 2А и 2I типов можно сделать заключение о наличии значительных трудностей при диагностике этих генетических вариантов на основании клинического осмотра. Отмечены лишь статистически значимые различия в частоте встречаемости отдельных клинических признаков. В основу ранее предложенного нами алгоритма их дифференциальной диагностики положены, главным образом, результаты проведенного ранее молекулярно-генетического анализа, направленного на анализ частоты встречаемости ПКМД 2А и 2I типов и наличие мажорных мутаций в гене *CAPN3* [23, 24]. Результаты данного клинического анализа позволили усовершенствовать предложенный алгоритм и ввести в его структуру такие параметры, как различие в возрасте дебюта заболевания и наличие такого важного диагностического признака, как контрактуры в голеностопных суставах (рис. 2).

Таким образом, при дебюте ПКМД в возрасте до 5 лет диагностический поиск следует начинать с полного секвенирования гена *FKRP* и лишь при отсутствии мутаций в нем продолжать исследования в гене *CAPN3*, начиная с поиска частых мутаций.

При возрасте дебюта заболевания от 6 до 20 лет в первую очередь необходимо исследовать 2 частые мутации в гене *CAPN3*. Если мутации не обнаружены, поиск этиологического фактора ПКМД следует про-

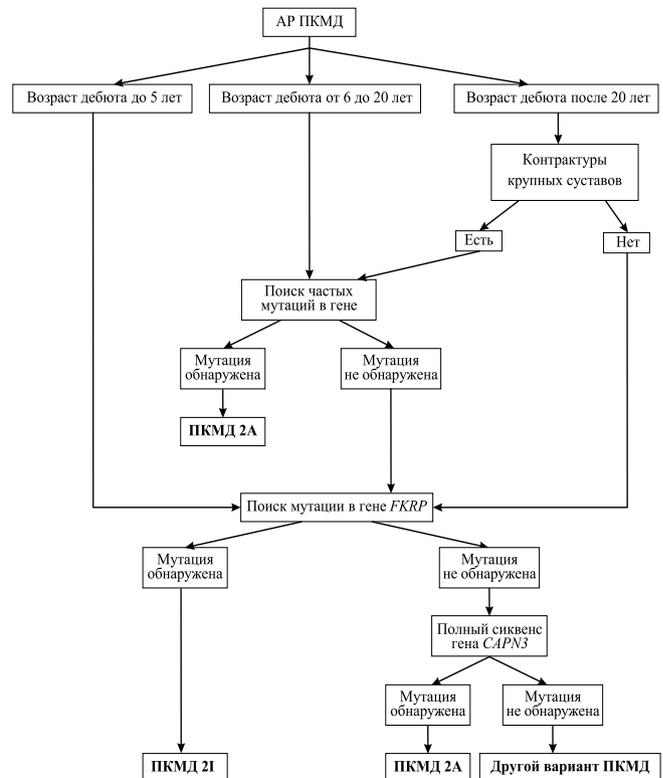


Рис. 2. Оригинальный алгоритм дифференциальной диагностики ПКМД 2А типа и ПКМД 2I типа

должить в гене *FKRP* и лишь при отсутствии мутаций в нем следует проводить полное секвенирование гена *CAPN3*, начиная с «горячих» экзонов.

При манифестации заболевания после 20 лет важным критерием в выборе первого этапа диагностического поиска этиологического фактора является наличие контрактур в крупных суставах. Так, при наличии следует начинать поиск частых мутаций в гене *CAPN3*, а при отсутствии их сразу приступать к поиску мутаций в гене *FKRP* и лишь потом продолжать исследование гена *CAPN3*.

ЛИТЕРАТУРА

- Zatz M., de Paula F., Starling A., Vainzof M. The 10 autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord* 2003;13:532–44.
- http://www.ncbi.nlm.nih.gov.
- Richard I., Broux O., Allamand V. et al. Mutations in the proteolytic enzyme calpain 3 cause limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Cell* 1995;81:27–40.
- Urtasun M., Saenz A., Roudaut C. et al. Limb-girdle muscular dystrophy in Guipuzcoa (Basque Country, Spain). *Brain* 1998;121:1735–47.
- de Paula F., Vainzof M., Passos-Bueno M.R. et al. Clinical variability in Calpainopathy – what makes the difference? *Eur J Hum Genet* 2002;10:825–32.
- Рыжкова О.П., Билева Д.С., Дадали Е.Л. и др. Клинико-генетические характеристики поясно-конечностной прогрессирующей мышечной дистрофии 2А типа. *Мед генетика* 2010;9(11):3–10.
- Mercuri E., Sewry C.A., Brown S.C. et al. Congenital muscular dystrophy with secondary merosin deficiency and normal brain MRI: a novel entity. *Neuropediatrics* 2000;31:186–9.
- Brockington M., Yuva Y., Prandini P. et al. Mutations in the fukutin-related protein gene (*FKRP*) identify limb girdle muscular dystrophy 2I as a milder allelic variant of congenital muscular dystrophy MDC1C. *Hum Molec Genet* 2001;10:2851–9.
- Driss A., Amouri C., Hamida C.B. et al. A new locus for autosomal recessive limb girdle muscular dystrophy in a large consanguineous Tunisian family maps to chromosome 19q13.3. *Neuromusc Disord* 2000;10:240–6.
- Hanisch F., Grimm D., Zier S., Deschauer M. Frequency of the *FKRP* mutation c.826C>A in isolated hyperCKemia and in limb girdle muscular

- dystrophy type 2 in German patients. *J Neurol* 2010;257(2):300–1.
11. Рыжкова О.П., Шаркова И.В., Дадали Е.Л. и др. Клинико-генетический анализ поясно-конечностной мышечной дистрофии 2I типа. *Журн неврол и психиатр* 2012;(6):55–9.
 12. Passos-Bueno M.R., Moreira E.S., Marie S.K. et al. Main clinical features of the three mapped autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies and estimated proportion of each form in 13 Brazilian families. *J Med Genet* 1996;33:97–102.
 13. Fanin M., Duggan D.J., Mostacciolo M.L. et al. Genetic epidemiology of muscular dystrophies resulting from sarcoglycan gene mutations. *J Med Genet* 1997;34:973–7.
 14. Vainzof M., Passos-Bueno M.R., Pavanello R.C. et al. Sarcoglycanopathies are responsible for 68 % of severe autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy in the Brazilian population. *J Neurol Sci* 1999;164:44–9.
 15. Udd B., Kaariainen H., Somer H. Muscular dystrophy with separate clinical phenotypes in a large family. *Muscle Nerve* 1991;14:1050–8.
 16. Frosk P., Del Bigio M.R., Wrogemann K., Greenberg C.R. Hutterite brothers both affected with two forms of limb girdle muscular dystrophy: LGMD2H and LGMD2I. *Europ J Hum Genet* 2005;13:978–82.
 17. Jarry J., Rioux M.F., Bolduc V. et al. A novel autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy with quadriceps atrophy maps to 11p13-p12. *Brain* 2007;130:368–80.
 18. Boito C.A., Melacini P., Vianello A. et al. Clinical and molecular characterization of patients with limb-girdle muscular dystrophy type 2I. *Arch Neurol* 2005;62:1894–9.
 19. Fanin M., Nascimbeni A.C., Fulizio L. et al. Loss of calpain-3 autocatalytic activity in LGMD2A patients with normal protein expression. *Am J Pathol* 2003;163:1929–36.
 20. Fanin M., Nascimbeni A.C., Angelini C. Screening of calpain-3 autolytic activity in LGMD muscle.— a functional map of *CAPN3* gene mutations. *J Med Genet* 2007;44:38–43.
 21. Talim B., Ognibene A., Mattioli E. et al. Normal calpain expression in genetically confirmed limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Neurology* 2001;56:692–3.
 22. Yamamoto L.U., Velloso F.J., Lima B.L. et al. Muscle protein alterations in LGMD2I patients with different mutations in the Fukutin-related protein gene. *J Histochem Cytochem* 2008;56:995–1001.
 23. Дадали Е.Л., Шагина О.А., Тибуркова Т.Б. и др. Особенности клинических проявлений и алгоритмы молекулярно-генетической диагностики генетически гетерогенных вариантов наследственных прогрессирующих мышечных дистрофий. В сб.: Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Под ред. А.Б. Масленникова. Новосибирск: Арт-Лайн, 2010. Вып. 14. С. 174–183.
 24. Рыжкова О.П., Дадали Е.Л., Шагина О.А. и др. Алгоритмы клинико-молекулярно-генетической диагностики наследственных прогрессирующих мышечных дистрофий. *Мед генетика* 2011;2:17–23.