

УДК 616-056.7:616.832:616.74-007.23

DOI: 10.18522/2308-9709-2024-50-10

Генетическая гетерогенность спинальной мышечной атрофии (СМА не 5q) (обзор литературы)

Пономарёва Т.И.¹, Амелина М.А.², Медоян А.В.², Дегтерева Е.В.¹, Шатохин Ю.В.¹, Амелина С.С.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия; tatyana.i.ponomareva@gmail.com

²Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Областная детская клиническая больница»,

Аннотация

Спинальные мышечные атрофии – группа этиологически и клинически гетерогенных орфанных заболеваний, возникающих в результате прогрессирующей дегенерации и необратимой потери клеток передних рогов спинного мозга (нижних мотонейронов) и ядер ствола головного мозга. Ведущая симптоматика в клинической картине спинальных мышечных атрофий – прогрессирующая, симметричная проксимальная мышечная слабость, дебютирующая в широкий возрастной диапазон. На сегодняшний день существует таргетная терапия, применимая к фенотипам *SMN1*-ассоциированной спинальной мышечной атрофии, в то время как для схожих заболеваний иной генетической этиологии доступна лишь поддерживающая терапия. Появление новых терапевтических подходов в терапии наследственных заболеваний делает актуальным изучение этиопатогенеза, клинических форм спинальных мышечных атрофий. Целью исследования являлось обобщение современных знаний об этиологии, патогенезе, клиническом течении различных нозологических форм спинальных мышечных атрофий с целью совершенствования дифференциальной диагностики данных форм наследственных нейродегенеративных заболеваний. Проведен поиск в базах

данных eLibrary, PubMed, NCBI, Neuromuscular Disease Center по ключевому слову «спинальная мышечная атрофия» («Spinal muscular atrophy»). Из полученных результатов были выбраны обзоры, описание клинических случаев, которые наиболее полно отражают актуальные научные данные по данной теме. Результаты исследования показали, что заболевания, сопровождающиеся ведущим симптомом – проксимальной мышечной атрофией, характеризуются генетической гетерогенностью в сочетании с вариабельностью клинических проявлений. В современной классификации проксимальных спинальных мышечных атрофий (СМА не 5q) насчитывается более 30 форм с различными типами наследования. Знание особенностей клинического течения наследственных заболеваний, применение в клинической практике молекулярно-генетических исследований важно для раннего установления диагноза и назначаемого лечения.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия; SMN1; SMN2; классификация; генетическая гетерогенность, скрининг новорожденных, качество жизни.

Genetic heterogeneity of spinal muscular atrophy (non-5q SMA) (literature review)

Ponomareva Tatiana I. ¹, Amelina Maria A. ², Medoyan Armenui V. ², Degtereva Elena V. ¹, Shatokhin Yuri V. ¹, Amelina Svetlana S. ¹

¹*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia; tatyana.i.ponomareva@gmail.com*

²*State Budgetary Institution RO "Oblastnaya detskaya klinicheskaya bolnitsa", Russia*

Abstract

Spinal muscular atrophies are a group of etiologically and clinically heterogeneous orphan diseases that result from progressive degeneration and irreversible loss of cells in the anterior horns of the spinal cord (lower motor neurons) and brainstem nuclei. The leading symptom in the clinical picture of spinal muscular atrophy is progressive, symmetrical proximal muscle weakness, which debuts in

a wide age range. To date, there are targeted therapies applicable to SMN1-associated spinal muscular atrophy phenotypes, while only maintenance therapy is available for similar diseases of other genetic etiologies. The emergence of new therapeutic approaches in the treatment of hereditary diseases makes it relevant to study the etiology, pathogenesis, and clinical forms of spinal muscular atrophy. The purpose of the study was summarize modern knowledge about the etiology, pathogenesis, clinical course of various nosological forms of spinal muscular atrophy in order to improve the differential diagnosis of these forms of hereditary neurodegenerative diseases. A search was made in the eLibrary, PubMed, NCBI, Neuromuscular Disease Center databases using the keyword “Spinal muscular atrophy”. From the results obtained, reviews and descriptions of clinical cases were selected that most fully reflect current scientific data on this topic. The results of the study showed that diseases accompanied by the leading symptom - proximal muscular atrophy - are characterized by genetic heterogeneity in combination with variability of clinical manifestations. In the modern classification of proximal spinal muscular atrophy (non-5q SMA), there are more than 30 formss with different types of inheritance. Knowledge of the features of the clinical course of hereditary diseases and the use of molecular genetic studies in clinical practice is important for early diagnosis and prescribed treatment.

Keywords: spinal muscular atrophy; SMN1; SMN2; classification; genetic heterogeneity, newborn screening, quality of life.

Введение. Спинальные мышечные атрофии (СМА) – группа этиологически и клинически гетерогенных орфанных заболеваний, возникающих в результате прогрессирующей дегенерации и необратимой потери клеток передних рогов спинного мозга (нижних мотонейронов) и ядер ствола головного мозга. Описаны как аутосомный, так и сцепленный с X-хромосомой типы наследования СМА (Иллариошкин и др., 2002). Ведущая симптоматика в клинической картине СМА – прогрессирующая, симметричная, преимущественно проксимальная мышечная слабость, дебютирующая в период от рождения до взрослой жизни. До установления генетической основы СМА классифицировали на клинические подтипы в зависимости от возраста манифестации на основании возраста максимального достижения двигательной функции. Однако с установлением генетической этиологии многих СМА стало очевидно, что, например, фенотип *SMN1*-ассоциированной СМА включает

множество клинических форм без четкого разграничения подтипов. В настоящее время существует таргетная терапия, применимая к фенотипам *SMN1*-ассоциированной СМА, в то время как для СМА иной генетической этиологии доступна лишь поддерживающая терапия (Prior et al, 2020). В настоящее время появление новых терапевтических подходов в терапии наследственных заболеваний делает актуальным изучение этиологии и патогенеза форм СМА. В связи с высокой значимостью данной проблемы, изучение и систематизация литературных данных, касающихся этиологии, патогенеза, эпидемиологии, клинических особенностей форм СМА, представляется актуальным.

Цель исследования. Обобщение современных знаний об этиологии, патогенезе, клиническом течении различных нозологических форм СМА с целью совершенствования дифференциальной диагностики данных форм наследственных нейродегенеративных заболеваний.

Материалы и методы исследования. Для решения поставленных задач был проведен поиск по базам данных eLibrary, PubMed, NCBI, Neuromuscular Disease Center по ключевому слову «спинальная мышечная атрофия» («Spinal muscular atrophy»). Хотелось бы отметить, что базы данных Neuromuscular Disease Center и OMIM (<https://neuromuscular.wustl.edu/>; <https://omim.org/>), по мнению авторов, наиболее полно отражают и постоянно обновляют актуальные научно-практические данные, касающиеся рассматриваемой темы.

Результаты и их обсуждение.

В настоящее время термин СМА, как правило, используется при обсуждении самой частой формы спинальной мышечной атрофии – проксимальной спинальной мышечной атрофии 5q (СМА 5q) – на долю которой приходится 95% всех зарегистрированных случаев заболевания. Это заболевание является также вторым по частоте аутосомно-рецессивным заболеванием детского возраста (после муковисцидоза), а также одной из ведущих причин

детской смертности в результате наследственной болезни, что обуславливает повышенный интерес исследователей к методам его диагностики и лечения (<https://neuromuscular.wustl.edu/synmot.html#smamod>).

Внедрение новых технологий в диагностический процесс позволило выявить множество более редких форм СМА, отличных от СМА 5q, с широким спектром клинических проявлений и различными типами наследования. В таблице 1 представлены различные формы СМА основанные на данных Online Mendelian Inheritance in Man и Neuromuscular Disease Center (актуализация ноябрь 2024 года) (<https://neuromuscular.wustl.edu/>; <https://omim.org/>).

Таблица 1 – Классификация нозологических форм СМА по типу наследования и генному дефекту (2024г.) ([http://neuromuscular.wustl.edu](http://neuromuscular.wustl.edu;); <https://omim.org/>)

№ п	ОМIM	Клиническая форма	Ген	
			локализация	название
аутосомно-рецессивные				
1		СМА, обусловленная мутациями в SMN 5q13		
		Врожденная СМА (5q) с артрогрипозом	5q12.2-13.3	<i>SMN1</i>
	253300	Проксимальная СМА I	5q12.2-13.3	<i>SMN1</i>
	253550	Проксимальная СМА II	5q12.2-13.3	<i>SMN1</i>
	253400	Проксимальная СМА III	5q12.2-13.3	<i>SMN1</i>
	271150	Проксимальная СМА с поздним началом IV	5q12.2-13.3	<i>SMN1</i>
2	-	СМА 2 тип, не связанная с 5q	-	-
3	-	Спинальная моторная нейропатия	11q23.2	<i>RBM7</i>
4		СМА с врожденными переломами		
	616866	СМА с врожденными переломами костей, тип 1 (SMABF 1)	15q22.31	<i>TRIP4</i>
	616867	СМА с врожденными переломами костей, тип 2 (SMABF2)	10q22.1	<i>ASCC1</i>
5	617193	Прогрессирующая энцефалопатия с ранним началом, с атрофией головного мозга и тонким мозолистым телом (PEBAT)	17q25.3	<i>TBCD</i>
6	159950	СМА с прогрессирующей миоклонус эпилепсией	8p22	<i>ASAH1</i>
7		СМА с понтоцереbellлярной гипоплазией		
	607596	Понтоцереbellлярная гипоплазия (PCH1A)	14q32.2	<i>VRK1</i>
	614678	Понтоцереbellлярная гипоплазия, тип 1B (PCH1B)	9p13.2	<i>EXOSC3</i>

№ п	ОМIM	Клиническая форма	Ген	
			локализация	название
	616081	Понтоцеребеллярная гипоплазия, тип 1C (PCH1C)	13q13.3	<i>EXOSC8</i>
	618065	Понтоцеребеллярная гипоплазия, тип 1D (PCH1D)	4q27	<i>EXOSC9</i>
8		Митохондриальные СМА		
	617070	Прогрессирующая наружная офтальмоплегия с делециями митохондриальной ДНК	2p13.1	<i>DGUOK</i>
	604377	Дефицит митохондриального комплекса IV, ядерный тип 2	22q13.33	<i>SCO2</i>
	618811	Синдром истощения митохондриальной ДНК 18 (MTDPS18).	14q13.3	<i>SLC25A21</i>
	609560	Синдром истощения митохондриальной ДНК 2 (миопатический тип) (MTDPS2)	16q21	<i>TK2</i>
9		Летальные синдромы врожденных контрактур		
	253310	Летальный синдром врожденных контрактур 1 (Финский тип)	9q34.11	<i>GLE1</i>
	607598	Летальный синдром врожденных контрактур 2 (Израильский Бедуинский тип А)	12q13.2	<i>ERBB3</i>
	611369	Летальный синдром врожденных контрактур 3 (Израильский Бедуинский тип В)	19p13.3	<i>PIP5K1C</i>
	614915	Летальный синдром врожденных контрактур 4	12q23.2	<i>MYBPC1</i>
	615368	Летальный синдром врожденных контрактур 5	19p13.2	<i>DNM2</i>
	616248	Летальный синдром врожденных контрактур 6	14q32.33	<i>ZBTB42</i>
	616286	Летальный синдром врожденных контрактур 7	17q21.2	<i>CNTNAP1</i>
	616287	Летальный синдром врожденных контрактур 8	12q13.12	<i>ADCY6</i>
	616503	Летальный синдром врожденных контрактур 9	6q24.2	<i>GPR126</i>
	617022	Летальный синдром врожденных контрактур 10	14q24.3	<i>NEK9</i>
	617194	Летальный синдром врожденных контрактур 11	15q21.2	<i>GLDN</i>
		Летальный синдром врожденных контрактур, аутосомно-доминантный, отцовский	15q11.2	<i>MAGEL2</i>
		Летальный синдром врожденных контрактур: (титин-обусловленная миопатия с офтальмоплегией)	2q31	<i>TTN</i>
аутосомно-доминантные, проксимальные				
10	182980	СМА с поздним началом, тип Финкеля (SMAFK).	20q13.32	<i>VAPB</i>
11	615048	СМА тип Джокела (SMAJ)	22q11.23	<i>CHCHD10</i>
12	616688	Болезнь Шарко-Мари-Тута, тип 2Z	22q12.2	<i>MORC2</i>
13		Бульбоспинальная мышечная атрофия с гинекомастией		

№ п	OMIM	Клиническая форма	Ген	
			локализация	название
14	600175	Нейронопатия, дистальная наследственная моторная, тип 8	12q24.11	<i>TRPV4</i>
15	604484	Нейронопатия наследственная моторно-сенсорная, тип Окинава (HMSNO)	3q12.2	<i>TFG</i>
16		Синдром варианта MAPT: синдром нижнего двигательного нейрона	17q21	<i>MAPT</i>
17	181405	Лопаточно-малоберцовая (скапулоперональная) СМА	12q24.11	<i>TRPV4</i>
18		SMA-LED		
	158600	СМА с преобладающим поражением нижних конечностей 1 (SMALED1)	14q32.31	<i>DYNC1H1</i>
	615290	СМА с преобладающим поражением нижних конечностей 2А, с ранним началом (SMALED2A)	9q22.31	<i>BICD2</i>
	618291	СМА с преобладающим поражением нижних конечностей 2В, с началом в пренатальном периоде (SMALED2B)	9q22.31	<i>BICD2</i>
<i>X-сцепленные рецессивные</i>				
19	313200	СМА Кеннеди	Xq11-12	<i>AR</i>
20		SMAХ		
	301830	СМА с артрогрипозом 2 (XL-SMA).	Xp11.3	<i>UBA1</i>
	300489	Нейронопатия, дистальная, наследственная моторная	Xq21.1	<i>ATP7A</i>

Распространенность различных редких форм СМА в мире приведена в таблице 2, по данным таких онлайн-ресурсов Orphanet (<https://www.orpha.net/>). Необходимо отметить, что номера нозологий согласно базам данных таких онлайн-ресурсов как omim.org и orphan.net существуют не для всех нозологических форм. Возможно, это связано с тем, что указанные нозологии представлены единичными случаями в семье, что не позволило провести как сегрегационный анализ, так и оценить их распространенность.

Для некоторых заболеваний не определен ген и тип наследования – например, в случае СМА 2 тип, не связанной с 5q, что, по-видимому, связано с тем, что заболевание было описано во времена недоступности методов ДНК-

диагностики в обширной клинической практике, что не позволило провести дифференциальную диагностику и сегрегационный анализ должным образом.

Как показал анализ литературных данных, подавляющее большинство нозологических форм представлено единичными случаями, регистрирующимися по обращению в крупные медицинские, либо научно-исследовательские центры. Следовательно, отсутствие доступа пациента к высокотехнологичной медицинской помощи делает регистрацию наследственного заболевания практически невозможной. Также решающее значение для диагностики наследственной патологии имеет возможность доступности методов ДНК-диагностики для пациента. Практически все зарегистрированные случаи заболеваний были единичными и диагностированы при условии участия пациентов в исследовательских программах изучения наследственной патологии, бесплатных для пациента. Данный факт, конечно, влияет на эпидемиологические данные, но, увы, не позволяет оценить ни частоту заболеваний, ни распространенность в популяции и, соответственно, провести анализ этно-территориальных особенностей распространенности генетических дефектов СМА. Не исключено, что с течением времени и с повышением доступности ДНК-диагностики для пациентов картина молекулярного ландшафта СМА будет меняться. Внедрение в России расширенного неонатального скрининга с включением диагностики СМА 5q позволит не только диагностировать данное заболевание и назначить своевременно таргетную терапию, но и оценить частоту в различных регионах и этнических группах России.

Безусловно, для адекватной оценки этно-территориальных особенностей распространенности генетических дефектов СМА необходимо проведение масштабных генетико-эпидемиологических исследований в различных популяциях.

Ниже, при более подробном описании нозологических форм, представленных в таблицах 1 и 2, будет дано описание популяционных особенностей распространенности генетических дефектов СМА, на основании доступных данных из литературных источников.

Таблица 2 – Распространенность нозологических форм СМА, отличных от СМА 5q, в мире (2024г.) (<http://orpha.net>)

№ п	OMIM	ORPHA	Клиническая форма	Ген		Распространенность
				локализация	название	
<i>аутосомно-рецессивные</i>						
1	-		СМА 2 тип, не связанная с 5q	-	-	неизвестна
2	-		Спинальная моторная нейропатия	11q23.2	RBM7	неизвестна
3			СМА с врожденными переломами			
	616866	486811	СМА с врожденными переломами костей, тип 1 (SMABF1)	15q22.31	TRIP4	<1/1 000 000
	616867		СМА с врожденными переломами костей, тип 2 (SMABF2)	10q22.1	ASCC1	<1/1 000 000
4	617193	496641	Прогрессирующая энцефалопатия с ранним началом, с атрофией головного мозга и тонким мозолистым телом (РЕВАТ)	17q25.3	TBCD	<1/1 000 000
5	159950	2590	СМА с прогрессирующей миоклонус эпилепсией	8p22	ASAH1	<1/1 000 000
6			СМА с понтоцереbellярной гипоплазией			
	607596	2254	Понтоцереbellярная гипоплазия (PCH1A)	14q32.2	VRK1	<1/1 000 000
	614678		Понтоцереbellярная гипоплазия, тип 1B (PCH1B)	9p13.2	EXOSC3	<1/1 000 000
	616081		Понтоцереbellярная гипоплазия, тип 1C (PCH1C)	13q13.3	EXOSC8	<1/1 000 000
	618065		Понтоцереbellярная гипоплазия, тип 1D (PCH1D)	4q27	EXOSC9	<1/1 000 000
7			Митохондриальные СМА			
	617070	329314	Прогрессирующая наружная офтальмоплегия с делециями митохондриальной ДНК	2p13.1	DGUOK	неизвестна
	604377	1561	Дефицит митохондриального комплекса IV, ядерный тип 2	22q13.33	SCO2	неизвестна
	618811	-	Синдром истощения митохондриальной ДНК 18 (MTDPS18).	14q13.3	SLC25A21	-
	609560	254875	Синдром истощения митохондриальной ДНК 2 (миопатический тип) (MTDPS2)	16q21	TK2	<1/1 000 000
8			Летальные синдромы врожденных контрактур			
	253310	1486	Летальный синдром врожденных контрактур 1 (Финский тип)	9q34.11	GLE1	неизвестна

Пономарёва Т. И., Амелина М. А., Медоян А. В., Дегтерева Е. В., Шатохин Ю. В., Амелина С. С., Генетическая гетерогенность спинальной мышечной атрофии (СМА не 5q) (обзор литературы) // «Живые и биокосные системы». – 2024. – № 50; URL: <https://jbks.ru/archive/issue-50/article-10>; DOI: 10.18522/2308-9709-2024-50-10

№ п	OMIM	ORPHA	Клиническая форма	Ген		Распространенность
				локализация	название	
	607598	137776	Летальный синдром врожденных контрактур 2 (Израильский Бедуинский тип А)	12q13.2	<i>ERBB3</i>	<1/1 000 000
	611369	137783	Летальный синдром врожденных контрактур 3 (Израильский Бедуинский тип В)	19p13.3	<i>PIP5K1C</i>	<1/1 000 000
	614915	137783	Летальный синдром врожденных контрактур 4	12q23.2	<i>MYBPC1</i>	<1/1 000 000
	615368	363409	Летальный синдром врожденных контрактур 5	19p13.2	<i>DNM2</i>	<1/1 000 000
	616248	-	Летальный синдром врожденных контрактур 6	14q32.33	<i>ZBTB42</i>	неизвестна
	616286	2680	Летальный синдром врожденных контрактур 7	17q21.2	<i>CNTNAP1</i>	<1/1 000 000
	616287	2680	Летальный синдром врожденных контрактур 8	12q13.12	<i>ADCY6</i>	<1/1 000 000
	616503	-	Летальный синдром врожденных контрактур 9	6q24.2	<i>GPR126</i>	неизвестна
	617022	464366	Летальный синдром врожденных контрактур 10	14q24.3	<i>NEK9</i>	<1/1 000 000
	617194	-	Летальный синдром врожденных контрактур 11	15q21.2	<i>GLDN</i>	неизвестна
			Летальный синдром врожденных контрактур, аутосомно-доминантный, отцовский	15q11.2	<i>MAGEL2</i>	неизвестна
			Летальный синдром врожденных контрактур: (титин-обусловленная миопатия с офтальмоплегией)	2q31	<i>TTN</i>	неизвестна
аутосомно-доминантные, проксимальные						
9	182980	209335	СМА с поздним началом, тип Финкеля (SMAFK).	20q13.32	VAPB	1-9/1 000 000
10	615048	276435	СМА тип Джокела (SMAJ)	22q11.23	CHCHD10	<1/1 000 000
11	616688	466768	Болезнь Шарко-Мари-Тута, тип 2Z	22q12.2	MORC2	<1/1 000 000
12			Бульбоспинальная мышечная атрофия с гинекомастией			неизвестна
13	600175	1216	Нейропатия, дистальная наследственная моторная, тип 8	12q24.11	TRPV4	неизвестна
14	604484	90117	Нейропатия наследственная моторно-сенсорная, тип Окинава (HMSNO)	3q12.2	TFG	неизвестна
15			Синдром варианта MAPT: синдром нижнего двигательного нейрона	17q21	MAPT	неизвестна
16	181405	431255	Лопаточно-малоберцовая (скапулоперональная) СМА	12q24.11	TRPV4	<1/1 000 000

Пономарёва Т. И., Амелина М. А., Медоян А. В., Дегтерева Е. В., Шатохин Ю. В., Амелина С. С., Генетическая гетерогенность спинальной мышечной атрофии (СМА не 5q) (обзор литературы) // «Живые и биокосные системы». – 2024. – № 50; URL: <https://jbks.ru/archive/issue-50/article-10>; DOI: 10.18522/2308-9709-2024-50-10

№ п	OMIM	ORPHA	Клиническая форма	Ген		Распространенность
				локализация	название	
17			SMA-LED			
	158600	209341	СМА с преобладающим поражением нижних конечностей 1 (SMALED1)	14q32.31	<i>DYNC1H1</i>	<1/1 000 000
	615290	363454	СМА с преобладающим поражением нижних конечностей 2А, с ранним началом (SMALED2А)	9q22.31	<i>BICD2</i>	<1/1 000 000
	618291	-	СМА с преобладающим поражением нижних конечностей 2В, с началом в пренатальном периоде (SMALED2В)	9q22.31	<i>BICD2</i>	неизвестна
<i>X-сцепленные рецессивные</i>						
18	313200	481	СМА Кеннеди	Xq11-12	AR	1-9/1 000 000
19			SMAХ			
	301830	1145	СМА с артрогрипозом 2 (XL-SMA).	Xp11.3	<i>UBA1</i>	<1/1 000 000
	300489	139557	Нейропатия, дистальная, наследственная моторная	Xq21.1	<i>ATP7A</i>	<1/1 000 000

С целью повышения качества дифференциальной диагностики клинических форм, напоминающих СМА (5q), целесообразным будет кратко охарактеризовать каждую из представленных в таблице нозологий.

СМА 2 тип, не связанная с 5q была описана у двух братьев с клиническими и гистологическими признаками СМА 2 типа. В данном описанном случае заболевания, к сожалению, не указывается расовая и этническая принадлежность sibсов. Заболевание дебютировало в 1 год симметричной мышечной слабостью, больше проксимальных отделов, чем дистальных, больше в ногах, чем в руках. Пациенты могли сидеть, но не могли стоять или передвигаться. У братьев отмечалась малая окружность головы при наличии нормального когнитивного развития, вальгусные деформации стоп. При проведении биопсии мышц у sibсов была выявлена групповая атрофия мышечных волокон с преобладаниями мышечных волокон I типа, по данным ЭНМГ определялось легкое замедление скорости проведения импульса, результаты проведения ЭМГ указывали на наличие высокоамплитудных потенциалов действия, фибрилляций. Уровень креатинфосфокиназы в сыворотке крови был нормальный. Однако у sibсов не было обнаружено делеций SMN или NAIP, и они были дискордантны по гаплотипам, определенным ДНК-маркерами, фланкирующими локус СМА 5q13, что в сочетании с данными инструментальных исследований подтверждало наличие поражения передних рогов спинного мозга, не связанного с 5q13. Тип наследования заболевания был предположительно установлен как аутосомно-рецессивный или X-сцепленный рецессивный (Nevo et al., 1998).

Спинальная моторная нейропатия была описана в 2016 году у одной пациентки, младшей из большой палестинской семьи (кроме пробанда в семье было 6 sibсов), от кровнородственных родителей, у которой заболевание дебютировало в возрасте 1 месяца гипотонией, вялым сосанием, задержкой

физического и моторного развития. В 1 год пациентке удалось научиться недолго сидеть без поддержки. В 1 год впервые пациентка была осмотрена в клинике, где была выявлена значительная задержка физического развития (масса тела 6 кг, рост 70 см. окружность головы 43 см), снижение сухожильных рефлексов, проксимальная и дистальная мышечная гипотония, трудности при дыхании, которые нарастали с возрастом, что требовало применения ИВЛ. Пациентка умерла в возрасте 28 месяцев во время последнего эпизода респираторной декомпенсации. Проведенные пациентке дополнительные исследования выявили признаки, типичные для СМА: группы атрофии и гипертрофии миофибрилл, преимущественно типа I (по данным биопсии мышц), замедление скорости проведения импульса по моторным волокнам (по данным ЭНМГ), нормальный уровень сывороточной креатинфосфокиназы. Анализ гена *SMN1* показал две нормальные копии. Однако при проведении полноэкзомного секвенирования была выявлена гомозиготная мутация в гене *RBM7*, подтвержденная секвенированием по Сэнгеру, коррелирующая со снижением уровня белка *RBM7* в фибробластах пациентки. *RBM7* – субъединица комплекса ядерного нацеливания экзосом (NEXT), который связывает и переносит определенные подтипы кодирующих и некодирующих РНК в экзосому – важнейший комплекс для обработки РНК в клетке. Проведя ряд исследований/анализов, авторы сделали вывод о том, что мутация, выявленная у пациентки, может быть связана с нарушением метаболизма РНК, что лежит в основе клинического фенотипа, обусловленного тонкой настройкой экспрессии генов, которая необходима для правильной нейронной дифференциации (Giunta et al., 2016).

В нозологии **СМА с врожденными переломами** выделяют 2 генетические формы - СМА с врожденными переломами костей, тип 1 (SMABF 1, OMIM 616866) и СМА с врожденными переломами костей, тип 2 (SMABF2, OMIM

616867). SMABF 1 и SMABF2 – тяжелые наследственные нервно-мышечные заболевания с пренатальным дебютом в виде внутриутробной гипотонии с гипокинезией плода, приводящие к врожденным контрактурам, (как и врожденный артрогриппоз) и повышению частоты пренатальных переломов длинных трубчатых костей. У детей со SMABF 1 и SMABF2 наблюдаются трудности с дыханием и кормлением, и они умирают в первые дни или месяцы жизни. Всего было описано 16 пациентов со SMABF1 и 13 пациентов со SMABF2, некоторые из семей были родом из Косово, Албании и Турции. Во всех описанных случаях у 16 пациентов со SMABF 1 и у 13 пациентов со SMABF 2 были выявлены гомозиготные или компаунд гетерозиготные мутации в генах *TRIP4* и *ASCC1* соответственно. Гены *TRIP4* и *ASCC1* кодируют субъединицы тетрамерного комплекса транскрипционного коинтегратора ASC-1. Данный тетрамерный комплекс может связываться либо с факторами транскрипции, либо с ядерными рецепторами и двунаправлено влиять на связь между рецептором и аппаратом транскрипции - или как ингибитор, или как активатор. Этот комплекс также участвует в процессинге пре-мРНК и регуляции сплайсинга (Knierim et al., 2016).

Прогрессирующая энцефалопатия с ранним началом, с атрофией головного мозга и тонким мозолистым телом (РЕВАТ), известная также как СМА с ранним началом с нейродегенерацией (OMIM 617193) - нейродегенеративное заболевание, характеризующееся тяжелой задержкой психомоторного развития, проявляющейся сразу после рождения или в грудном возрасте, глубокой умственной отсталостью, тяжелой задержкой речевого развития или отсутствием речи и судорогами. Всего описано 8 пациентов из 4 семей, родом из Японии и Китая и 7 пациентов из 5 семей, этническое происхождение которых не было указано. Во всех семьях не было близкородственных браков. У большинства пациентов отсутствовала

способность передвигаться вследствие мышечной гипотонии (в том числе и дыхательной мускулатуры) или спастичности, наблюдалась микроцефалия, фасцикуляции языка, атрофии зрительных нервов. По данным МРТ головного мозга выявлялась церебральная и мозжечковая атрофии, тонкое мозолистое тело и вторичная гипомиелинизация. По данным ЭНМГ и биопсии мышц отмечались признаки, характерные для СМА – уменьшение скорости проведения импульса, групповая атрофия в сочетании с гипертрофией мышечных волокон. Данное заболевание обусловлено гомозиготной или компаунд гетерозиготной мутаций в гене *TBCD*, кодирующем тубулин-специфический шаперон D – кофактор сворачивания тубулина, отвечающий за целостность тубулина в двигательных нейронах, а также в ЦНС ([Flex et al., 2016; Ikeda et al., 2016; Miyake et al., 2016; <https://www.uniprot.org/uniprotkb/Q9BTW9/entry>).

СМА с прогрессирующей миоклонус эпилепсией (SMARME, OMIM #159950) – нервно-мышечное заболевание, дебютирующее преимущественно в детском возрасте (хотя описаны дебюты в возрасте до 30 лет) миоклоническими приступами вследствие дегенерации спинальных моторных нейронов, проксимальной мышечной слабостью и генерализованной мышечной атрофией, начинающейся в нижних конечностях, затем затрагивающие верхние конечности, лицо, а затем и дыхательную мускулатуру. Постепенно присоединяются постуральный тремор, фасцикуляции языка, иногда – нейросенсорная тугоухость, однако контрактуры не отмечаются. Заболевание прогрессирует, приводит к потере способности передвигаться и смерти от дыхательной недостаточности. Всего описано 50 пациентов со SMARME. У всех кроме характерной для СМА клинической картины выявлялись такие характерные данные инструментальных методов диагностики как уменьшение скорости проведения импульса по моторным волокнам по данным ЭНМГ, хронический денервационный процесс по данным ЭМГ, нейрогенную атрофию

по данным биопсии мышц, медленные и острые двусторонние волны частотой 3-4 Гц по данным ЭЭГ. Всего с данной патологией описано 50 пациентов из семей различного этнического происхождения – турецкого, итальянского, североευропейского, у которых заболевание было подтверждено наличием мутаций в гене *ASAH1*, кодирующем лизосомальный фермент N-ацилсфингозинамидогидролазу или кислую церамидазу, которая отвечает за деградацию церамида в сфингозин и свободные жирные кислоты в лизосомах, а также обладает «обратной» ферментативной активностью, т.е. может синтезировать церамид из сфингозина и свободных жирных кислот. Аллельное заболевание, характеризующееся мутациями в гене *ASAH1*, - липогранулематоз Фарбера – лизосомная болезнь накопления, манифестирующая с детского возраста возникновением подкожных узелков, болезненностью и постепенной деформацией суставов, и осиплостью голоса из-за поражения гортани (Park, Schuchman, 2006; Zhou et al., 2012; Karimzadeh et al., 2022; Najafi et al., 2023).

СМА с понтоцеребеллярной гипоплазией (ПЦГ, Pontocerebellar hypoplasia (PCH)) – группа тяжелых нейродегенеративных заболеваний, влияющих на развитие и функцию ствола мозга и мозжечка, что приводит к задержке развития данных структур. В зависимости от клинической картины и спектра патологических изменений выделяют 4 типа СМА с ПЦГ. СМА с ПЦГ типа 1 (PCH1A) характеризуется центральной и периферической двигательной дисфункцией, связанной с дегенерацией клеток передних рогов, с рано наступающим летальным исходом. Клинически напоминает спинальную мышечную атрофию 1 типа. Однако нейровизуализация выявляет гипоплазию или отсутствие мозжечка, включая червь, гипоплазию моста, микроцефалию. Причина – мутации в гене *VRK1*, кодирующем серин/треониновую киназу, которая регулирует несколько клеточных функций, включая клеточный цикл предшественников нейронов (необходим для правильной миграции корковых

нейронов), транскрипцию генов, репарацию ДНК, ремоделирование хроматина, удлинение и ветвление нейритов в моторных нейронах, и сборку телец Кахаля посредством регуляции одного из его субстратов, коилина. Всего описаны 3 семьи: 5 пациентов из двух кровнородственных семей родом из Пакистана и Турции, 3 пациентов из одной семьи от кровнородственного брака, еврей-ашкенази (Renbaum et al., 2009; El-Bazzal et al., 2019; Lazo, Morejón-García, 2023). Понтоцеребеллярная гипоплазия типа 1В (РСН1В) - тяжелое заболевание, характеризующееся сочетанием дегенерации мозжечковых и спинальных моторных нейронов, дебютирующее с рождения. У пациентов отмечается диффузная мышечная слабость, окуломоторная апраксия, прогрессирующая микроцефалия, тяжелая задержка развития и поражение ствола мозга (МРТ головного мозга выявляло атрофию мозжечка, гипоплазию ствола и коры головного мозга). РСН1В разделяют на легкие, умеренные и тяжелые подгруппы, которые различаются по возрасту начала, прогрессированию, клинической и нейрорентгенологической картине, длительности течения заболевания. Всего описано 50 пациентов из семей разного этнического происхождения – испанско-кубинского, немецкого, норвежского, американского, чешского, цыганского, арабского, а также из Бангладеш. У всех заболевание было подтверждено наличием мутация в гене *EXOSC3*, кодирующем основной компонент комплекса экзосом РНК – основного клеточного механизма для обработки, наблюдения и оборота разнообразного спектра кодирующих и некодирующих субстратов РНК, необходимых для жизнеспособности (Brouwer et al., 2001; Wan et al., 2012). С понтоцеребеллярной гипоплазией, тип 1С (РСН1С) описано 22 пациента из 3-х семей венгерских цыган и арабо-палестинцев. Данное тяжелое нейродегенеративное заболевание дебютировало в первые месяцы жизни, характеризовалось мышечной слабостью, тяжелой задержкой психомоторного развития, часто с нарушениями зрения и слуха, смерть наступала от дыхательной

недостаточности. Нейровизуализация выявляла гипоплазию мозжечка, гипоплазию мозолистого тела и незрелую миелинизацию. У пациентов диагностировалась мутация в гене *EXOSC8*, который кодирует субъединицу экзосомы - мультипротеиновый комплекс, который является частью центрального гексамерного канала экзосомы, участвует в процессах обработки и деградации информационной РНК (Wozonadi et al., 2014). Понтоцеребеллярная гипоплазия, тип 1D (PCH1D) обусловлена наличием мутаций в гене *EXOSC9*, кодирующем основной белок экзосомы, формирующий ядро мультипротеинового комплекса экзосомы, гексамерный канал, через который проходит РНК, тем самым играя жизненно важную роль в экспрессии генов посредством процессинга и деградации мРНК. Всего описано 9 пациентов из не кровнородственных семей разных национальностей с тяжелой, прогрессирующей, похожей на СМА моторной нейронопатией с ранним началом, мозжечковой атрофией, а у одного пострадавшего человека - врожденными переломами длинных костей (Sakamoto et al., 2021).

Митохондриальные СМА относятся к наследственным заболеваниям с аутосомно-рецессивным типом наследования. *Прогрессирующая наружная офтальмоплегия* с делециями митохондриальной ДНК-4 (PEOV4) – одно из аллельных заболеваний с наличием мутаций в гене *DGUOK*, кодирующем митохондриальную дезоксигуанозин киназу. Другие аллельные заболевания – синдром истощения митохондриальной ДНК 3 (гепатоцеребральный тип) (OMIM 251880) и нецирротическая портальная гипертензия (OMIM 617068). PEOV4 манифестирует офтальмоплегией и слабостью проксимальных мышц конечностей во взрослом возрасте (возраст дебюта от 40 до 69 лет), а также эпизодами рабдомиолиза, дисфагии, нейросенсорной глухоты и атрофией коры головного мозга. Биопсия мышц выявляет рваные красные волокна и ЦОГ-отрицательные волокна. Заболевание обусловлено множественными делециями

мтДНК, что приводит к различным молекулярным дефектам, обуславливающим широкий спектр клинических проявлений - от прогрессирующей внешней офтальмоплегии до мультисистемных расстройств различной степени тяжести. Заболевание описано у 6 пациентов из 2 семей (5 пациентов из 1 семьи и 1 пациент из 1 семьи) этнически неизвестного происхождения (Ronchi et al., 2012).

Дефицит митохондриального комплекса IV, ядерный тип 2 или **фатальная младенческая кардиоэнцефаломиопатия, обусловленная дефицитом цитохрома С-оксидазы** - мультисистемное метаболическое расстройство, дебютирующее при рождении или в первые недели или месяцы жизни, манифестирующее тяжелой гипотонией, часто связанной с трудностями при кормлении и дыхательной недостаточностью, требующей зондового питания и искусственной вентиляции легких. Заболевание описано у 11 пациентов из 9 семей неопisanного этнического происхождения. У подавляющего большинства пациентов в первые дни или недели жизни развивается гипертрофическая кардиомиопатия, которая обычно приводит к смерти в раннем детском возрасте, а также неврологическая симптоматика, включая задержку развития, нистагм, фасцикуляции, дистонию, изменения ЭЭГ и изменения при нейровизуализации, характерные для синдрома Ли (Leigh). Частый симптом - нейрогенная мышечная атрофия, напоминающая СМА1. Также наблюдаются системные поражения с гепатомегалией и миопатией. При лабораторных исследованиях выявляют гиперлактатемию, снижение уровня белка митохондриального комплекса IV (SCO2) и уровня его активности в различных тканях, включая сердце и скелетные мышцы, а также повышенное поглощение меди фибробластами, что объясняется нарушением функции белка SCO2 (белок сборки цитохром С-оксидазы) – нарушением включения меди в голофермент (Paradouroulou et al., 1999; Jaksch et al., 2001). Клинический фенотип **синдрома истощения митохондриальной ДНК 18 (MTDPS18)** напоминает СМА, а метаболический

Иономарева И. И., Амелина М. А., Медоян А. В., Дегтерева Е. В., Шатохин Ю. В., Амелина С. С.,

Генетическая гетерогенность спинальной мышечной атрофии (СМА не 5q) (обзор литературы) //

«Живые и биокосные системы». – 2024. – № 50; URL: <https://jbks.ru/archive/issue-50/article-10>; DOI:

10.18522/2308-9709-2024-50-10

профиль напоминает 2-аминоадипиновую 2-оксоадипиновую ацидурию (OMIM 204750). Описан 1 пациент из Пакистана. Заболевание у него дебютировало в 3 года мышечной слабостью (вначале дистальной, затем проксимальной), далее манифестировало прогрессирующей слабостью и атрофией дистальных мышц конечностей, потерей способности передвигаться, атрофией мышц рук из-за чего кисти приобрели вид «когтистой лапы». Биопсия скелетных мышц выявила сочетание признаков, характерных для СМА (группы атрофированных и гипертрофированных мышечных волокон с преобладанием мышечных волокон I типа) и комбинированный дефицит митохондриального окислительного фосфорилирования, связанный с истощением мтДНК (ЦОГ-отрицательные волокна). МРТ головного мозга не выявило патологии. Лактат в цереброспинальной жидкости был умеренно повышен, а в моче диагностировалась повышенная экскреция 3-гидроксиизовалериановой и глутаровой кислот (Wozonadi et al., 2018). **Синдром истощения митохондриальной ДНК 2 (миопатический тип) (MTDPS2)** дебютирует в детском возрасте мышечной слабостью, обусловленной истощением мтДНК в скелетных мышцах вследствие мутаций в гене *TK2*, кодирующем митохондриальную тимидинкиназу – фермент, фосфорилирующий тимидин, дезоксицитидин, дезоксиуридин, а также противовирусный и противораковые аналоги нуклеозидов. Всего описано 21 пациент из 16 семей различного этнического происхождения: мусульмане, еврей-ашкенази, испаноговорящие. Отмечается широкая вариабельность клинической картины заболевания: от начала в грудном возрасте с быстро прогрессирующим течением и ранней смертью от дыхательной недостаточности до начала в позднем детском или взрослом возрасте с медленно прогрессирующей миопатией. Миопатический тип манифестирует проксимальной мышечной гипотонией, затем дистальной,

дыхательной недостаточностью (Johansson, Karlsson, 1997; Oskoui et al., 2006; Paradas et al., 2013).

Летальные синдромы врожденных контрактур – группа генетически гетерогенных тяжелых заболеваний, клинически объединенные в одну группу, поскольку манифестируют летальной для новорожденных формой артрогриппоза – врожденными непрогрессирующими контрактурами суставов, затрагивающими верхние или нижние конечности и/или позвоночник. Акинезия/гипокинезия плода возникает рано – уже во 2-м триместре беременности, может быть ассоциирована с птеригиумами, водянкой плода. Данную группу синдромов необходимо дифференцировать кроме СМА с синдромами фетальной акинезии, летальными синдромами множественных птеригиумов, другими формами артрогриппоза. К сожалению, мы ограничены объемом статьи, необходимым для опубликования, поэтому подробно не будем в данной публикации разбирать тонкости клинических особенностей данной группы заболеваний. Наша задача расширить пределы клинического мышления специалистов, проводящих дифференциальную диагностику со СМА-подобными фенотипами (<https://neuromuscular.wustl.edu/msys/contract.html#lccs>).

Группа аутосомно-доминантных проксимальных СМА генетически менее гетерогенна, чем группа аутосомно-рецессивных (табл. 1).

Проксимальная СМА с поздним началом, тип Финкеля (SMAFK) дебютирует во взрослом возрасте (от 30 до 60 лет), проявляется проксимальной мышечной слабостью и атрофией мышц конечностей, вследствие чего у пациентов отмечается походка «вразвалку», снижением сухожильных рефлексов (до 80% от нормы), высоким уровнем сывороточной КФК, чем напоминает СМА 4. Однако ЭМГ, как и биопсия мышц указывают на нейрогенную природу расстройства. Заболевание обусловлено недостаточностью везикулярно-ассоциированного мембранного белка В, кодируемого *VAPB*, функция которого

заключается в подавлении накопления развернутых белков в эндоплазматическом ретикулуме. Интересно, что аллельным заболеванием с мутациями в том же гене (*VAPB*) является боковой амиотрофический склероз, тип 8. Заболевание описано преимущественно в бразильских семьях – исследователи наблюдали несколько поколений семей, всего описано около 200 клинических случаев (Kanekura et al., 2006).

СМА тип Джокела (SMAJ) или синдром нижнего моторного нейрона с поздним началом дебютирует в возрасте от 30 до 73 лет медленно прогрессирующей слабостью проксимальных и дистальных мышц верхних и нижних конечностей, приводя к легкой мышечной атрофии. Заболевание описано у пациентов из 17 финских семей, включая наблюдение в течение нескольких поколений за 2 большими семьями. У пациентов отмечались фасцикуляции мышц (и, как следствие – тремор рук), диффузное отсутствие сухожильных рефлексов, наличие нейрогенных изменений при проведении ЭМГ. Большинство пациентов сохраняют способность к передвижению. Заболевание обусловлено мутациями в *SHCHD10*, кодирующем белок митохондриального межмембранного пространства, который локализуется в местах соединения крист и участвует в окислительном фосфорилировании и поддержании морфологии крист. Аллельными заболеваниями являются миопатия изолированная митохондриальная аутосомно-доминантная (OMIM 616209), лобно-височная деменция и/или боковой амиотрофический склероз 2 (OMIM 615911) (Jokela et al., 2011; Penttilä et al., 2012; Bannwarth et al., 2014; Penttilä et al., 2015).

Болезнь Шарко-Мари-Тута, тип 2Z - аксональная периферическая невропатия, дебютирующая, как правило, в первом десятилетии, дистальной мышечной слабостью нижних конечностей и нарушением чувствительности. Заболевание описано у 3 пациентов из 2 семей, родом из Франции и Португалии.

Заболевание является прогрессирующим, у больных наблюдается тенденция к развитию асимметричного поражения верхних конечностей и проксимальных мышц, что приводит к тяжелой инвалидности во взрослом возрасте. Заболевание обусловлено мутациями в гене *MORC2*, который кодирует повсеместно экспрессируемый ядерный белок, участвующий в ремоделировании хроматина, репарации ДНК и регуляции транскрипции. Гетерозиготные мутации в гене *MORC2* связаны со спектром расстройств, поражающих периферическую нервную систему: болезнью Шарко-Мари-Тута (CMT2Z), спинальной мышечной атрофией с вовлечением мозжечка или без него, а также синдромом задержки развития, нарушением роста, краниофациальным дисморфизмом и аксональной нейропатией (синдром DIGFAN). В некоторых случаях одна и та же мутация может приводить к различным фенотипическим проявлениям (CMT2Z или DIGFAN), что может усложнить проведение дифференциальной диагностики у пациентов между одним или другим заболеванием и в сочетании с увеличением числа вариантов неизвестного значения, обнаруженных с помощью секвенирования следующего поколения (NGS), представляет собой серьезную диагностическую проблему (Sevilla et al., 2016; Ando et al., 2017; Guillen Sacoto et al., 2020; Jacquier et al., 2022).

Аутосомно-доминантная бульбоспинальная мышечная атрофия с гинекомастией описана в 1 азиатской семье. У пробанда, 53-летнего мужчины, в возрасте 50 лет дебютировала прогрессирующая спинальная и бульбарная мышечная атрофия и гинекомастия. У его отца отмечалась слабость нижних конечностей, а у сына - гнусавый голос, аномалии движения глаз и гинекомастия, в то время как у двух братьев пробанда наблюдались либо гинекомастия, либо фасцикуляции языка. Ни у одного из пациентов не было диагностировано увеличений CAG-повторов в гене андрогенового рецептора или каких-либо

гормональных отклонений, что позволило исключить спинобульбарную мышечную атрофию, тип Кеннеди (Ikezo et al., 1999).

Нейропатия, дистальная наследственная моторная, тип 8 или врожденная доброкачественная СМА с контрактурами – заболевание из группы наследственных моторных нейропатий – группы нервно-мышечных заболеваний, обусловленных дегенерацией клеток переднего рога и характеризующихся прогрессирующей дистальной моторной слабостью, мышечной атрофией, без сенсорных нарушений. Данная нозология описана у 41 пациента из 14 семей, причем в одной большой семье голландского происхождения заболевание было описано у 21 пациента в 4 поколениях. Дебютирует заболевание с рождения артрогриппозом, сгибательными контрактурами коленей и бедер, поражает только нижние конечности и не прогрессирует. Заболевание обусловлено мутациями в гене *TRPV4*, кодирующим катионный канал, регулирующий поступление кальция в ответ на физическую, химическую, гормональную стимуляцию в реснитчатых эпителиальных клетках. Аллельные заболевания со схожими фенотипами – наследственная моторная сенсорная нейропатия 2С (ОМIM 606071) и **лопаточно-малоберцовая СМА**, при которой мужчины болеют чаще женщин (несмотря на аутосомный тип наследования), заболевание становится тяжелее в следующем поколении. Дебютирует лопаточно-малоберцовая СМА чаще с рождения или в грудном возрасте параличом гортани, что может приводить к стридору и дыхательной недостаточности в грудном возрасте. Также наблюдаются слабость, атрофии лопаточных мышц, редко – врожденное отсутствие некоторых лопаточных мышц, слабость и атрофии мышц дистальных отделов верхних и нижних конечностей, задержка моторного развития, периферическая моторная нейропатия. При биопсии мышц диагностируется групповая атрофия мышц. ЭНМГ выявляет снижение потенциала действия составных мышц при

нормальной скорости нервной проводимости, что соответствует моторной аксональной невропатии (Lorenzo et al., 2008).

Нейропатия наследственная моторно-сенсорная, тип Окинава (HMSNO) – нейродегенеративное заболевание, дебютирующее в возрасте от 17 до 50 лет проксимальной или дистальной мышечной слабостью и атрофией, болезненными мышечными спазмами и фасцикуляциями, с более поздним началом дистальных сенсорных нарушений. Заболевание медленно прогрессирует и клинически напоминает боковой амиотрофический склероз. Зарегистрировано в нескольких поколениях больших семей в Японии, Тайваня, Кореи и Бразилии, причем у пациентов из бразильских семей предки были родом из Окинавы, Япония. Причина – гетерозиготная мутация в гене *TFG*, кодирующем белок, который играет роль в нормальной динамической функции эндоплазматического ретикулума и связанных с ним микротрубочек. Аллельным заболеванием является аутосомно-рецессивная спастическая параплегия, тип 57 (Ishiura et al., 2012; Beetz et al., 2013).

Синдром варианта MART: синдром нижнего двигательного нейрона был описан у 5 пациентов из 1 итальянской семьи с прогрессирующей дыхательной недостаточностью во взрослом возрасте, проксимальной слабостью верхних конечностей и отсутствием признаков лобно-височной лобарной дегенерации или семантической деменции. Анализ экзозома выявил миссенс-мутацию в *MART*, сегрегирующую доминантно с заболеванием и приводящую к мутации тау-белка (ген MART кодирует белок тау, ассоциированный с микротрубочками, участвующими в сборке с тубулином) Нейропатологические исследования были проведены у одного пациента, у которого наблюдалась потеря α -мотонейронов и атрофия передних рогов спинного мозга с накоплением фосфорилированного тау в выживших моторных нейронах/ Другие мутации в гене *MART* обуславливают наличие таких аллельных заболеваний как лобно-

височной деменции с паркинсонизмом или без него, болезни Пика, прогрессирующего надъядерного паралича, предрасположенности к болезни Паркинсона (Di Fonzo et al., 2014).

SMA-LED – группа спинальных мышечных атрофий с преимущественным поражением проксимальных отделов нижних конечностей. Выделяют SMALED1, обусловленную мутациями в гене *DYNC1H1*, SMALED2A и SMALED2B обусловленные мутациями в гене *BICD2*, различающиеся по возрасту начала и тяжести, при этом SMALED2B является более тяжелым заболеванием. Ген *DYNC1H1* кодирует полипептид динеин – важную субъединицу цитоплазматического комплекса, участвующий во многих клеточных процессах, включая ретроградный аксональный транспорт, сортировку белков между апикальной и базолатеральной поверхностями и перераспределение органелл, таких как эндосомы и лизосомы. Ген *BICD2* кодирует консервативный motor adaptor protein, который участвует в динеин-опосредованном транспорте, а также участвует в динамике аппарата Гольджи, везикулярном и мРНК-транспорте и взаимодействует с несколькими белками, участвующими во внутриклеточном транспорте.

Клинически SMA-LED1 и SMA-LED2A схожи: дебютируют в раннем детском возрасте, проявляются симметричной, проксимальной мышечной слабостью, атрофией нижних конечностей, трудностями при ходьбе, беге и подъеме по лестнице, переваливающейся походкой. При SMALED2A также отмечаются деформации стоп в виде эквиноварусных стоп. Заболевание медленно прогрессирует. У пациентов снижены сухожильные коленные рефлексы, ЭМГ-картина указывает на хроническую денервацию. По данным биопсии мышц при SMALED1 выявляется преобладание мышечных волокон 2-го типа, при SMALED2A – группы атрофических волокон с преобладанием волокон I типа. Описано более 10 пациентов с фенотипом SMALED1 с наличием

мутаций в гене *DYNC1H1*, однако существуют и другие фенотипы нервно-мышечных заболеваний, связанные с поражением в гене *DYNC1H*, которые на сегодняшний день клинически трудно отличимы друг от друга. Принимая во внимание выраженный клинический, в том числе и внутрисемейный полиморфизм, точную распространенность заболевания определить сложно.

SMALED2B — это тяжелое нервно-мышечное расстройство, дебютирующее внутриутробно – наблюдается снижение двигательной активности плода, пациенты рождаются с врожденными контрактурами, соответствующими множественному врожденному артрогриппозу. После рождения у больных детей наблюдается тяжелая гипотония и атрофия мышц, а также дыхательная недостаточность из-за мышечной слабости. У некоторых пациентов могут быть дисморфические черты лица, аномалии развития головного мозга – атрофия коры, тонкое мозолистое тело, гипоплазия мозжечка, легкая полимикрогирия. Многие пациенты умирают в раннем детстве. Описано 7 пациентов из 7 семей европейского происхождения, у которых была диагностирована мутация в *BICD2* de novo. (Harms et al., 2012; Oates et al., 2012; Di Fonzo et al., 2014; Ravenscroft et al., 2016; Rossor et al., 2016; Unger et al., 2016; Storbeck et al., 2017).

Группа проксимальных СМА с X-сцепленным рецессивным типом наследования представлена СМА Кеннеди и SMAХ, подразделяющуюся на детскую СМА с артрогриппозом, X-сцепленную (XL-SMA) и нейронопатию дистальную моторную.

СМА Кеннеди, сцепленная с X-хромосомой рецессивная форма СМА встречается только у мужчин. Является наиболее распространенной СМА у взрослых (общая частота от 1:6 887 до 1:50 000). Дебютирует на 3-5 десятилетия жизни. Характеризуется медленно прогрессирующей слабостью конечностей и бульбарных мышц с фасцикуляциями, мышечной атрофией и гинекомастией,

клинически напоминает формы СМА с поздним началом. Заболевание обусловлено увеличением CAG-повторов в экзоне 1 гена андрогенового рецептора (AR). Количество CAG-повторов варьируется от 38 до 62 у пациентов со СМА Кеннеди, тогда как у здоровых людей отмечается от 10 до 36 CAG-повторов. Мутации в гене AR также обуславливают синдром нечувствительности к андрогенам (OMIM 300068). Белок AR (рецептор андрогенов/рецептор дигидротестостерона) принадлежит к классу ядерных рецепторов, называемых активированными стероидными рецепторами класса I, включающие глюкокортикоидный рецептор (GCCR), прогестероновый рецептор (PGR) и минералокортикоидный рецептор (NR3C2). Эти рецепторы распознают канонические элементы ответа андрогенов (AREs), представляющие собой инвертированные повторы 5-prime-TGTTCT-3-prime. Основные домены AR включают N- и C-концевые домены активации, домен связывания лиганда и полиглутаминовый тракт. Увеличение CAG-повторов в гене AR приводит к усилению функции белка, что является токсичным и обуславливает дегенерацию нейронов, а также к образованию укороченных форм андрогеновых рецепторов, что ведет к потере их функции (Harding et al., 1982; Vaisberg et al., 1993).

Детская спинальная мышечная атрофия с артрогрипозом (XL-SMA) или сцепленная с X-хромосомой спинальная мышечная атрофия 2-го типа (SMAХ2) манифестирует у новорожденных тяжелой гипотонией, арефлексией и множественными врожденными контрактурами, известными как артрогрипоз, связанными с потерей клеток передних рогов, что приводит к смерти в раннем детском возрасте. Клиническая картина гетерогенна: в одной семье у пациента наблюдалась тяжелая летальная форма с тяжелыми контрактурами, сколиозом, деформациями грудной клетки, гипотонией, микрогнатией и смертью от дыхательной недостаточности в возрасте 3 месяцев. В двух семьях наблюдалась умеренно тяжелая форма SMAХ2, связанная с птозом, микрофаллосом,

крипторхизмом, паховыми грыжами и нормальным интеллектом с непрогрессирующей внутриутробной миопатией. В 2 семьях и 1 спорадическом случае заболевание манифестировало легкими или умеренными контрактурами, резко улучшавшимися со временем, нормальным интеллектом и отсутствием других аномалий. Этническая принадлежность семей не была описана. Заболевание обусловлено мутациями в гене *UBE1*, кодирующем фермент, активирующий убиквитин (E1), экспрессируемый во всех тканях, но наиболее – в моторных нейронах, который инициирует активацию и конъюгацию белков, подобных убиквитину, которые в свою очередь контролируют множество сигнальных сетей, а также принимает участие в работе убиквитин-протеасомной системе, связывается с гигаксонином (GAN). (Lambert-Smith et al., 2020; Zanovello et al., 2023).

Нейропатия, дистальная, наследственная моторная дебютирует в широком возрастном диапазоне – от 1 до 61 года, манифестирует деформациями стопы, нарушением походки, слабостью и атрофией мышц ног, рук с медленно прогрессирующим течением, с сохранением способности к передвижению. Заболевание описано у пациентов из бразильских, австралийских семей. Заболевание обусловлено мутацией в гене *ATP7A*, кодирующем трансмембранную АТФазу, транспортирующую медь. Аллельные заболевания – синдром Менкеса (OMIM 309400) и синдром затылочного рога (OMIM 304150). Несмотря на то, что причина заболевания – дефицит АТФазы, транспортирующей медь, кожа, волосы пациентов не изменены. По данным ЭМГ, биопсии мышц – нейрогенные изменения (Ramser et al., 2008, Kennerson et al., 2009).

Заключение. Проксимальные мышечные атрофии являются ведущими симптомами у пациентов со СМА. Однако широкое разнообразие клинической картины в сочетании с генетической гетерогенностью рассмотренных нозологий

может увеличить время постановки правильного диагноза, что непременно отразится на возможности лечения и реабилитации пациентов, а также профилактики наследственной патологии в семьях. Проведенная своевременно дифференциальная диагностика заболеваний, манифестирующих как СМА, и правильно подобранная терапия в зависимости от патогенеза заболевания может значительно улучшить качество жизни пациента и прогноз жизни/здоровья.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Иллариошкин, С.Н. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии / С. Н. Иллариошкин, И. А. Иванова-Смоленская, Е. Д. Маркова. – Москва : Изд-во «МИА», 2002. -591 с. – ISBN 5-89481-100-7.
2. Ando M, Okamoto Y, Yoshimura A, et al. Clinical and mutational spectrum of Charcot-Marie-Tooth disease type 2Z caused by MORC2 variants in Japan. *European Journal of Neurology*. 2017 Oct;24(10):1274-1282. doi: 10.1111/ene.13360.
3. Bannwarth S, Ait-El-Mkadem S, Chaussebot A, et al. A mitochondrial origin for frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis through CHCHD10 involvement. *Brain*. 2014 Aug;137(Pt 8):2329-45. doi: 10.1093/brain/awu138.
4. Beetz C, Johnson A, Schuh AL, et al. Inhibition of TFG function causes hereditary axon degeneration by impairing endoplasmic reticulum structure.

- Proceedings of the National Academy of Sciences (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America). 2013 Mar 26;110(13):5091-6. doi: 10.1073/pnas.1217197110.
5. Boczonadi V, Müller JS, Pyle A, et al. EXOSC8 mutations alter mRNA metabolism and cause hypomyelination with spinal muscular atrophy and cerebellar hypoplasia. *Nature Communications*. 2014 Jul 3;5:4287. doi: 10.1038/ncomms5287.
 6. Boczonadi V, King MS, Smith AC, et al. Mitochondrial oxodicarboxylate carrier deficiency is associated with mitochondrial DNA depletion and spinal muscular atrophy-like disease. *Genetics in Medicine*. 2018 Oct;20(10):1224-1235. doi: 10.1038/gim.2017.251.
 7. Brouwer R, Allmang C, Raijmakers R, et al. Three novel components of the human exosome. *Journal of Biological Chemistry*. 2001 Mar 2;276(9):6177-84. doi: 10.1074/jbc.M007603200.
 8. Di Fonzo A, Ronchi D, Gallia F, et al. Lower motor neuron disease with respiratory failure caused by a novel MAPT mutation. *Neurology*. 2014 Jun 3;82(22):1990-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000000476.
 9. El-Bazzal L, Rihan K, Bernard-Marissal N, et al. Loss of Cajal bodies in motor neurons from patients with novel mutations in VRK1. *Human Molecular Genetics*. 2019 Jul 15;28(14):2378-2394. doi: 10.1093/hmg/ddz060.
 10. Flex E, Niceta M, Cecchetti S, et al. Mutations in TBCD, Encoding the Tubulin Folding Cofactor D, Perturb Microtubule Dynamics and Cause Early-Onset Encephalopathy. *American Journal of Human Genetics*. 2016 Oct 6;99(4):962-973. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.08.003.
 11. Giunta M, Edvardson S, Xu Y., et al. Altered RNA metabolism due to a homozygous RBM7 mutation in a patient with spinal motor neuropathy. *Human Molecular Genetics*. 2016 Jul 15;25(14):2985-2996. doi: 10.1093/hmg/ddw149.

12. Guillen Sacoto MJ, Tchasovnikarova IA, Torti E, et al. De Novo Variants in the ATPase Module of MORC2 Cause a Neurodevelopmental Disorder with Growth Retardation and Variable Craniofacial Dysmorphism. *American Journal of Human Genetics*. 2020 Aug 6;107(2):352-363. doi: 10.1016/j.ajhg.2020.06.013.
13. Harding AE, Thomas PK, Baraitser M, Bradbury PG, Morgan-Hughes JA, Ponsford JR. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: a report of ten cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1982 Nov;45(11):1012-9. doi: 10.1136/jnnp.45.11.1012.
14. Harms MB, Ori-McKenney KM, Scoto M, et al. Mutations in the tail domain of DYNC1H1 cause dominant spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2012 May 29;78(22):1714-20. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182556c05.
15. Ikeda T, Nakahara A, Nagano R., et al. TBCD may be a causal gene in progressive neurodegenerative encephalopathy with atypical infantile spinal muscular atrophy. *Journal of Human Genetics*. 2017 Apr;62(4):473-480. doi: 10.1038/jhg.2016.149.
16. Ikezoe K, Yoshimura T, Taniwaki T, et al. Autosomal dominant familial spinal and bulbar muscular atrophy with gynecomastia. *Neurology*. 1999 Dec 10;53(9):2187-9. doi: 10.1212/wnl.53.9.2187.
17. Ishiura H, Sako W, Yoshida M, et al. The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement. *American Journal of Human Genetics*. 2012 Aug 10;91(2):320-9. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.07.014.
18. Jacquier A, Ribault S, Mendes M, et al. Expanding the phenotypic variability of MORC2 gene mutations: From Charcot-Marie-Tooth disease to late-onset pure motor neuropathy. *Human Mutation*. 2022 Dec;43(12):1898-1908. doi: 10.1002/humu.24445.

19. Jaksch M, Horvath R, Horn N, et al. Homozygosity (E140K) in SCO2 causes delayed infantile onset of cardiomyopathy and neuropathy. *Neurology*. 2001 Oct 23;57(8):1440-6. doi: 10.1212/wnl.57.8.1440.
20. Johansson M, Karlsson A. Cloning of the cDNA and chromosome localization of the gene for human thymidine kinase 2. *Journal of Biological Chemistry*. 1997 Mar 28;272(13):8454-8. doi: 10.1074/jbc.272.13.8454.
21. Jokela M, Penttilä S, Huovinen S, et al. Late-onset lower motor neuropathy: a new autosomal dominant disorder. *Neurology*. 2011 Jul 26;77(4):334-40. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182267b71.
22. Kanekura K, Nishimoto I, Aiso S, Matsuoka M. Characterization of amyotrophic lateral sclerosis-linked P56S mutation of vesicle-associated membrane protein-associated protein B (VAPB/ALS8). *Journal of Biological Chemistry*. 2006 Oct 6;281(40):30223-33. doi: 10.1074/jbc.M605049200.
23. Karimzadeh P, Najmabadi H, Lochmuller H, et al. Five patients with spinal muscular atrophy-progressive myoclonic epilepsy (SMA-PME): a novel pathogenic variant, treatment and review of the literature. *Neuromuscular Disorders*. 2022 Oct;32(10):806-810. doi: 10.1016/j.nmd.2022.08.002.
24. Kennerson M, Nicholson G, Kowalski B, et al. X-linked distal hereditary motor neuropathy maps to the DSMAX locus on chromosome Xq13.1-q21. *Neurology*. 2009 Jan 20;72(3):246-52. doi: 10.1212/01.wnl.0000339483.86094.a5.
25. Knierim E, Hirata H, Wolf NI., et al. Mutations in Subunits of the Activating Signal Cointegrator 1 Complex Are Associated with Prenatal Spinal Muscular Atrophy and Congenital Bone Fractures. *American Journal of Human Genetics*. 2016 Mar 3;98(3):473-489. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.01.006.
26. Lambert-Smith IA, Saunders DN, Yerbury JJ. The pivotal role of ubiquitin-activating enzyme E1 (UBA1) in neuronal health and neurodegeneration.

- International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 2020 Jun;123:105746. doi: 10.1016/j.biocel.2020.105746.
- 27.Lazo PA, Morejón-García P. VPK1 variants at the cross road of Cajal body neuropathogenic mechanisms in distal neuropathies and motor neuron diseases. *Neurobiology of Disease*. 2023 Jul;183:106172. doi: 10.1016/j.nbd.2023.106172.
- 28.Lorenzo IM, Liedtke W, Sanderson MJ, Valverde MA. TRPV4 channel participates in receptor-operated calcium entry and ciliary beat frequency regulation in mouse airway epithelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)*. 2008 Aug 26;105(34):12611-6. doi: 10.1073/pnas.0803970105.
- 29.Miyake N, Fukai R, Ohba C, Chihara T, Miura M, Shimizu H, Kakita A, Imagawa E, et al. Biallelic TBCD Mutations Cause Early-Onset Neurodegenerative Encephalopathy. *American Journal of Human Genetics* 2016 Oct 6;99(4):950-961. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.08.005.
- 30.Najafi, A., Tasharrofi, B., Zandsalimi, F. et al. Spinal Muscular Atrophy with Progressive Myoclonic Epilepsy (SMA-PME): three new cases and review of the mutational spectrum. *Italian Journal of Pediatrics*. 49, 64 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01474-z>.
- 31.Nevo Y, Kramer U, Legum C., et al. SMA type 2 unrelated to chromosome 5q13. *American Journal of Medical Genetics* 1998 Jan 13;75(2):193-5. PMID: 9450884.
- 32.Oates EC, Reddel S, Rodriguez ML, et al. Autosomal dominant congenital spinal muscular atrophy: a true form of spinal muscular atrophy caused by early loss of anterior horn cells. *Brain*. 2012 Jun;135(Pt 6):1714-23. doi: 10.1093/brain/aws108.

33. Oskoui M, Davidzon G, Pascual J, et al. Clinical spectrum of mitochondrial DNA depletion due to mutations in the thymidine kinase 2 gene. *Archives of Neurology*. 2006 Aug;63(8):1122-6. doi: 10.1001/archneur.63.8.1122.
34. Papadopoulou LC, Sue CM, Davidson MM, et al. Fatal infantile cardioencephalomyopathy with COX deficiency and mutations in SCO2, a COX assembly gene. *Nature Genetics*. 1999 Nov;23(3):333-7. doi: 10.1038/15513.
35. Paradas C, Gutiérrez Ríos P, Rivas E, et al. TK2 mutation presenting as indolent myopathy. *Neurology*. 2013 Jan 29;80(5):504-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827f0ff7.
36. Park JH, Schuchman EH. Acid ceramidase and human disease. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2006 Dec;1758(12):2133-8. doi: 10.1016/j.bbamem.2006.08.019.
37. Prior TW, Leach ME, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. 24 февраля 2000 г. [Обновлено 3 декабря 2020 г.]. В: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM и др., редакторы. GeneReviews® [Интернет]. Сиэтл (Вашингтон): Университет Вашингтона, Сиэтл; 1993-2024. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>
38. Penttilä S, Jokela M, Hackman P, et al. Autosomal dominant late-onset spinal motor neuronopathy is linked to a new locus on chromosome 22q11.2-q13.2. *European Journal of Human Genetics*. 2012 Nov;20(11):1193-6. doi: 10.1038/ejhg.2012.76.
39. Penttilä S, Jokela M, Bouquin H, et al. Late onset spinal motor neuronopathy is caused by mutation in CHCHD10. *Annals of Neurology*. 2015 Jan;77(1):163-72. doi: 10.1002/ana.24319.
40. Ramser J, Ahearn ME, Lenski C, et al. Rare missense and synonymous variants in UBE1 are associated with X-linked infantile spinal muscular atrophy.

- American Journal of Human Genetics. 2008 Jan;82(1):188-93. doi: 10.1016/j.ajhg.2007.09.009.
41. Ravenscroft G, Di Donato N, Hahn G. Recurrent de novo BICD2 mutation associated with arthrogryposis multiplex congenita and bilateral perisylvian polymicrogyria. *Neuromuscular Disorders*. 2016 Nov;26(11):744-748. doi:10.1016/j.nmd.2016.09.009
42. Renbaum P, Kellerman E, Jaron R, et al. Spinal muscular atrophy with pontocerebellar hypoplasia is caused by a mutation in the VRK1 gene. *American Journal of Human Genetics*. 2009 Aug;85(2):281-9. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.07.006.
43. Ronchi D, Garone C, Bordoni A, et al. Next-generation sequencing reveals DGUOK mutations in adult patients with mitochondrial DNA multiple deletions. *Brain*. 2012 Nov;135(Pt 11):3404-15. doi: 10.1093/brain/aws258.
44. Rossor Alexander M., Oates Emily C., Salter Hannah K., et al. Phenotypic and molecular insights into spinal muscular atrophy due to mutations in BICD2, *Brain*, Volume 138, Issue 2, February 2015, Pages 293–310, <https://doi.org/10.1093/brain/awu356>.
45. Sakamoto M, Iwama K, Sekiguchi F, et al. EXOSC9 variants cause pontocerebellar hypoplasia type 1D with spinal motor neuronopathy and cerebellar atrophy. *J Hum Genet*. 2021 Apr;66(4):401-407. doi: 10.1038/s10038-020-00853-2. Epub 2020 Oct 10. PMID: 33040083.
46. Sevilla T, Lupo V, Martínez-Rubio D, et al. Mutations in the MORC2 gene cause axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain*. 2016 Jan;139(Pt 1):62-72. doi: 10.1093/brain/awv311.
47. Storbeck M, Horsberg Eriksen B, Unger A, et al. Phenotypic extremes of BICD2-opathies: from lethal, congenital muscular atrophy with arthrogryposis

- to asymptomatic with subclinical features. *European Journal of Human Genetics*. 2017 Sep;25(9):1040-1048. doi: 10.1038/ejhg.2017.98.
48. Unger A, Dekomien G, Güttches A, et al. Expanding the phenotype of BICD2 mutations toward skeletal muscle involvement. *Neurology*. 2016 Nov 22;87(21):2235-2243. doi: 10.1212/WNL.0000000000003360.
49. Vaisberg EA, Koonce MP, McIntosh JR. Cytoplasmic dynein plays a role in mammalian mitotic spindle formation. *J Cell Biol*. 1993 Nov;123(4):849-58. doi: 10.1083/jcb.123.4.849.
50. Wan J, Yourshaw M, Mamsa H, et al. Mutations in the RNA exosome component gene EXOSC3 cause pontocerebellar hypoplasia and spinal motor neuron degeneration. *Nature Genetics*. 2012 Apr 29;44(6):704-8. doi: 10.1038/ng.2254.
51. Zanollo M, Ibáñez K, Brown AL, et al. Unexpected frequency of the pathogenic AR CAG repeat expansion in the general population. *Brain*. 2023 Jul 3;146(7):2723-2729. doi: 10.1093/brain/awad050
52. Zhou J, Tawk M, Tiziano FD, et al. Spinal muscular atrophy associated with progressive myoclonic epilepsy is caused by mutations in ASAH1. *American Journal of Human Genetics*. 2012 Jul 13;91(1):5-14. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.05.001.

References

1. Illarioshkin, S.N. DNA diagnostics and medical genetic counseling in neurology / S. N. Illarioshkin, I. A. Ivanova-Smolenskaya, E. D. Markova. – Moscow: Publishing house “MIA”, 2002. -591 p.
2. Ando M, Okamoto Y, Yoshimura A, et al. Clinical and mutational spectrum of Charcot-Marie-Tooth disease type 2Z caused by MORC2 variants in Japan.

- European Journal of Neurology. 2017 Oct;24(10):1274-1282. doi: 10.1111/ene.13360.
3. Bannwarth S, Ait-El-Mkadem S, Chausseot A, et al. A mitochondrial origin for frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis through CHCHD10 involvement. *Brain*. 2014 Aug;137(Pt 8):2329-45. doi: 10.1093/brain/awu138.
 4. Beetz C, Johnson A, Schuh AL, et al. Inhibition of TFG function causes hereditary axon degeneration by impairing endoplasmic reticulum structure. *Proceedings of the National Academy of Sciences (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)*. 2013 Mar 26;110(13):5091-6. doi: 10.1073/pnas.1217197110.
 5. Boczonadi V, Müller JS, Pyle A, et al. EXOSC8 mutations alter mRNA metabolism and cause hypomyelination with spinal muscular atrophy and cerebellar hypoplasia. *Nature Communications*. 2014 Jul 3;5:4287. doi: 10.1038/ncomms5287.
 6. Boczonadi V, King MS, Smith AC, et al. Mitochondrial oxodicarboxylate carrier deficiency is associated with mitochondrial DNA depletion and spinal muscular atrophy-like disease. *Genetics in Medicine*. 2018 Oct;20(10):1224-1235. doi: 10.1038/gim.2017.251.
 7. Brouwer R, Allmang C, Raijmakers R, et al. Three novel components of the human exosome. *Journal of Biological Chemistry*. 2001 Mar 2;276(9):6177-84. doi: 10.1074/jbc.M007603200.
 8. Di Fonzo A, Ronchi D, Gallia F, et al. Lower motor neuron disease with respiratory failure caused by a novel MAPT mutation. *Neurology*. 2014 Jun 3;82(22):1990-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000000476.
 9. El-Bazzal L, Rihan K, Bernard-Marissal N, et al. Loss of Cajal bodies in motor neurons from patients with novel mutations in VRK1. *Human Molecular Genetics*. 2019 Jul 15;28(14):2378-2394. doi: 10.1093/hmg/ddz060.

10. Flex E, Niceta M, Cecchetti S, et al. Mutations in TBCD, Encoding the Tubulin Folding Cofactor D, Perturb Microtubule Dynamics and Cause Early-Onset Encephalopathy. *American Journal of Human Genetics*. 2016 Oct 6;99(4):962-973. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.08.003.
11. Giunta M, Edvardson S, Xu Y., et al. Altered RNA metabolism due to a homozygous RBM7 mutation in a patient with spinal motor neuropathy. *Human Molecular Genetics*. 2016 Jul 15;25(14):2985-2996. doi: 10.1093/hmg/ddw149.
12. Guillen Sacoto MJ, Tchasovnikarova IA, Torti E, et al. De Novo Variants in the ATPase Module of MORC2 Cause a Neurodevelopmental Disorder with Growth Retardation and Variable Craniofacial Dysmorphism. *American Journal of Human Genetics*. 2020 Aug 6;107(2):352-363. doi: 10.1016/j.ajhg.2020.06.013.
13. Harding AE, Thomas PK, Baraitser M, Bradbury PG, Morgan-Hughes JA, Ponsford JR. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: a report of ten cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1982 Nov;45(11):1012-9. doi: 10.1136/jnnp.45.11.1012.
14. Harms MB, Ori-McKenney KM, Scoto M, et al. Mutations in the tail domain of DYNC1H1 cause dominant spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2012 May 29;78(22):1714-20. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182556c05.
15. Ikeda T, Nakahara A, Nagano R., et al. TBCD may be a causal gene in progressive neurodegenerative encephalopathy with atypical infantile spinal muscular atrophy. *Journal of Human Genetics*. 2017 Apr;62(4):473-480. doi: 10.1038/jhg.2016.149.
16. Ikezoe K, Yoshimura T, Taniwaki T, et al. Autosomal dominant familial spinal and bulbar muscular atrophy with gynecomastia. *Neurology*. 1999 Dec 10;53(9):2187-9. doi: 10.1212/wnl.53.9.2187.
17. Ishiura H, Sako W, Yoshida M, et al. The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement.

- American Journal of Human Genetics. 2012 Aug 10;91(2):320-9. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.07.014.
18. Jacquier A, Ribault S, Mendes M, et al. Expanding the phenotypic variability of MORC2 gene mutations: From Charcot-Marie-Tooth disease to late-onset pure motor neuropathy. Human Mutation. 2022 Dec;43(12):1898-1908. doi: 10.1002/humu.24445.
19. Jaksch M, Horvath R, Horn N, et al. Homozygosity (E140K) in SCO2 causes delayed infantile onset of cardiomyopathy and neuropathy. Neurology. 2001 Oct 23;57(8):1440-6. doi: 10.1212/wnl.57.8.1440.
20. Johansson M, Karlsson A. Cloning of the cDNA and chromosome localization of the gene for human thymidine kinase 2. Journal of Biological Chemistry. 1997 Mar 28;272(13):8454-8. doi: 10.1074/jbc.272.13.8454.
21. Jokela M, Penttilä S, Huovinen S, et al. Late-onset lower motor neuronopathy: a new autosomal dominant disorder. Neurology. 2011 Jul 26;77(4):334-40. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182267b71.
22. Kanekura K, Nishimoto I, Aiso S, Matsuoka M. Characterization of amyotrophic lateral sclerosis-linked P56S mutation of vesicle-associated membrane protein-associated protein B (VAPB/ALS8). Journal of Biological Chemistry. 2006 Oct 6;281(40):30223-33. doi: 10.1074/jbc.M605049200.
23. Karimzadeh P, Najmabadi H, Lochmuller H, et al. Five patients with spinal muscular atrophy-progressive myoclonic epilepsy (SMA-PME): a novel pathogenic variant, treatment and review of the literature. Neuromuscular Disorders. 2022 Oct;32(10):806-810. doi: 10.1016/j.nmd.2022.08.002.
24. Kennerson M, Nicholson G, Kowalski B, et al. X-linked distal hereditary motor neuropathy maps to the DSMAX locus on chromosome Xq13.1-q21. Neurology. 2009 Jan 20;72(3):246-52. doi: 10.1212/01.wnl.0000339483.86094.a5.

25. Knierim E, Hirata H, Wolf NI., et al. Mutations in Subunits of the Activating Signal Cointegrator 1 Complex Are Associated with Prenatal Spinal Muscular Atrophy and Congenital Bone Fractures. *American Journal of Human Genetics*. 2016 Mar 3;98(3):473-489. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.01.006.
26. Lambert-Smith IA, Saunders DN, Yerbury JJ. The pivotal role of ubiquitin-activating enzyme E1 (UBA1) in neuronal health and neurodegeneration. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2020 Jun;123:105746. doi: 10.1016/j.biocel.2020.105746.
27. Lazo PA, Morejón-García P. VPK1 variants at the cross road of Cajal body neuropathogenic mechanisms in distal neuropathies and motor neuron diseases. *Neurobiology of Disease*. 2023 Jul;183:106172. doi: 10.1016/j.nbd.2023.106172.
28. Lorenzo IM, Liedtke W, Sanderson MJ, Valverde MA. TRPV4 channel participates in receptor-operated calcium entry and ciliary beat frequency regulation in mouse airway epithelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)*. 2008 Aug 26;105(34):12611-6. doi: 10.1073/pnas.0803970105.
29. Miyake N, Fukai R, Ohba C, Chihara T, Miura M, Shimizu H, Kakita A, Imagawa E, et al. Biallelic TBCD Mutations Cause Early-Onset Neurodegenerative Encephalopathy. *American Journal of Human Genetics* 2016 Oct 6;99(4):950-961. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.08.005.
30. Najafi, A., Tasharrofi, B., Zandsalimi, F. et al. Spinal Muscular Atrophy with Progressive Myoclonic Epilepsy (SMA-PME): three new cases and review of the mutational spectrum. *Italian Journal of Pediatrics*. 49, 64 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01474-z>.

31. Nevo Y, Kramer U, Legum C., et al. SMA type 2 unrelated to chromosome 5q13. *American Journal of Medical Genetics* 1998 Jan 13;75(2):193-5. PMID: 9450884.
32. Oates EC, Reddel S, Rodriguez ML, et al. Autosomal dominant congenital spinal muscular atrophy: a true form of spinal muscular atrophy caused by early loss of anterior horn cells. *Brain*. 2012 Jun;135(Pt 6):1714-23. doi: 10.1093/brain/aws108.
33. Oskoui M, Davidzon G, Pascual J, et al. Clinical spectrum of mitochondrial DNA depletion due to mutations in the thymidine kinase 2 gene. *Archives of Neurology*. 2006 Aug;63(8):1122-6. doi: 10.1001/archneur.63.8.1122.
34. Papadopoulou LC, Sue CM, Davidson MM, et al. Fatal infantile cardioencephalomyopathy with COX deficiency and mutations in SCO2, a COX assembly gene. *Nature Genetics*. 1999 Nov;23(3):333-7. doi: 10.1038/15513.
35. Paradas C, Gutiérrez Ríos P, Rivas E, et al. TK2 mutation presenting as indolent myopathy. *Neurology*. 2013 Jan 29;80(5):504-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827f0ff7.
36. Park JH, Schuchman EH. Acid ceramidase and human disease. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2006 Dec;1758(12):2133-8. doi: 10.1016/j.bbamem.2006.08.019.
37. Prior TW, Leach ME, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. 24 февраля 2000 г. [Обновлено 3 декабря 2020 г.]. В: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM и др., редакторы. *GeneReviews®* [Интернет]. Сиэтл (Вашингтон): Университет Вашингтона, Сиэтл; 1993-2024. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>
38. Penttilä S, Jokela M, Hackman P, et al. Autosomal dominant late-onset spinal motor neuronopathy is linked to a new locus on chromosome 22q11.2-q13.2.

- European Journal of Human Genetics. 2012 Nov;20(11):1193-6. doi: 10.1038/ejhg.2012.76.
39. Penttilä S, Jokela M, Bouquin H, et al. Late onset spinal motor neuronopathy is caused by mutation in CHCHD10. *Annals of Neurology*. 2015 Jan;77(1):163-72. doi: 10.1002/ana.24319.
40. Ramser J, Ahearn ME, Lenski C, et al. Rare missense and synonymous variants in UBE1 are associated with X-linked infantile spinal muscular atrophy. *American Journal of Human Genetics*. 2008 Jan;82(1):188-93. doi: 10.1016/j.ajhg.2007.09.009.
41. Ravenscroft G, Di Donato N, Hahn G. Recurrent de novo BICD2 mutation associated with arthrogryposis multiplex congenita and bilateral perisylvian polymicrogyria. *Neuromuscular Disorders*. 2016 Nov;26(11):744-748. doi:10.1016/j.nmd.2016.09.009
42. Renbaum P, Kellerman E, Jaron R, et al. Spinal muscular atrophy with pontocerebellar hypoplasia is caused by a mutation in the VRK1 gene. *American Journal of Human Genetics*. 2009 Aug;85(2):281-9. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.07.006.
43. Ronchi D, Garone C, Bordoni A, et al. Next-generation sequencing reveals DGUOK mutations in adult patients with mitochondrial DNA multiple deletions. *Brain*. 2012 Nov;135(Pt 11):3404-15. doi: 10.1093/brain/aws258.
44. Rossor Alexander M., Oates Emily C., Salter Hannah K., et al. Phenotypic and molecular insights into spinal muscular atrophy due to mutations in BICD2, *Brain*, Volume 138, Issue 2, February 2015, Pages 293–310, <https://doi.org/10.1093/brain/awu356>.
45. Sakamoto M, Iwama K, Sekiguchi F, et al. EXOSC9 variants cause pontocerebellar hypoplasia type 1D with spinal motor neuronopathy and

- cerebellar atrophy. *J Hum Genet.* 2021 Apr;66(4):401-407. doi: 10.1038/s10038-020-00853-2. Epub 2020 Oct 10. PMID: 33040083.
46. Sevilla T, Lupo V, Martínez-Rubio D, et al. Mutations in the MORC2 gene cause axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain.* 2016 Jan;139(Pt 1):62-72. doi: 10.1093/brain/awv311.
47. Storbeck M, Horsberg Eriksen B, Unger A, et al. Phenotypic extremes of BICD2-opathies: from lethal, congenital muscular atrophy with arthrogryposis to asymptomatic with subclinical features. *European Journal of Human Genetics.* 2017 Sep;25(9):1040-1048. doi: 10.1038/ejhg.2017.98.
48. Unger A, Dekomien G, Güttsches A, et al. Expanding the phenotype of BICD2 mutations toward skeletal muscle involvement. *Neurology.* 2016 Nov 22;87(21):2235-2243. doi: 10.1212/WNL.0000000000003360.
49. Vaisberg EA, Koonce MP, McIntosh JR. Cytoplasmic dynein plays a role in mammalian mitotic spindle formation. *J Cell Biol.* 1993 Nov;123(4):849-58. doi: 10.1083/jcb.123.4.849.
50. Wan J, Yourshaw M, Mamsa H, et al. Mutations in the RNA exosome component gene EXOSC3 cause pontocerebellar hypoplasia and spinal motor neuron degeneration. *Nature Genetics.* 2012 Apr 29;44(6):704-8. doi: 10.1038/ng.2254.
51. Zanovello M, Ibáñez K, Brown AL, et al. Unexpected frequency of the pathogenic AR CAG repeat expansion in the general population. *Brain.* 2023 Jul 3;146(7):2723-2729. doi: 10.1093/brain/awad050
52. Zhou J, Tawk M, Tiziano FD, et al. Spinal muscular atrophy associated with progressive myoclonic epilepsy is caused by mutations in ASAH1. *American Journal of Human Genetics.* 2012 Jul 13;91(1):5-14. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.05.001.

Научное электронное периодическое издание ЮФУ «Живые и биокосные системы», № 50, 2024 г.

Статья поступила в редакцию 21 ноября 2024 г.

Принята к печати 20 декабря 2024 г.

Received 21, November, 2024

Accepted 20, December, 2024

Пономарёва Т. И., Амелина М. А., Медоян А. В., Дегтерева Е. В., Шатохин Ю. В., Амелина С. С.,
Генетическая гетерогенность спинальной мышечной атрофии (СМА не 5q) (обзор литературы) //
«Живые и биокосные системы». – 2024. – № 50; URL: <https://jbks.ru/archive/issue-50/article-10>; DOI:
10.18522/2308-9709-2024-50-10