



Рушкевич Ю.Н.¹, Мальгина Е.В.¹✉, Гусина А.А.², Галиевская О.В.¹, Переверзева О.В.¹, Кабирова Н.А.¹, Корбут Т.В.¹, Лихачев С.А.¹

¹ Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Семейный боковой амиотрофический склероз (патогенные мутации в гене SOD1): собственные клинические наблюдения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Рушкевич Ю.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи; Лихачев С.А. – редактирование статьи; Гусина А.А., Корбут Т.В., Кабирова Н.А. – сбор и анализ клинических данных; Мальгина Е.В., Галиевская О.В., Переверзева О.В. – обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Подана: 28.11.2022

Принята: 19.12.2022

Контакты: malgina1908@gmail.com

Резюме

Мутации в гене супероксиддисмутазы 1 (SOD1) связаны с боковым амиотрофическим склерозом (БАС) – нейродегенеративным заболеванием, преимущественно поражающим верхние и нижние двигательные нейроны, характеризующимся неуклонным прогрессированием и развитием мышечных атрофий, спастичности, пирамидных знаков. На сегодняшний день описано более 180 различных мутаций гена SOD1, включая точечные мутации, делеции и инсерции по пяти экзонам гена SOD1. Большинство мутаций наследуется по аутосомно-доминантному типу. Семейный БАС выявляется у каждого 10-го пациента, то есть в 10% случаев. Мутация в гене SOD1 ассоциирована с более ранним (до 40 лет) дебютом БАС, а также с его более быстрой и агрессивной прогрессией, приводя в конечном итоге к гибели пациентов, чаще от дыхательной недостаточности. Медико-генетическое исследование БАС имеет большое значение для понимания сложных патогенетических механизмов, ведущих к дегенерации двигательных нейронов. В настоящем исследовании мы представляем описание собственных клинических генетически подтвержденных случаев бокового амиотрофического склероза с гетерозиготной мутацией в гене SOD1 для демонстрации особенностей клинической картины и наследственного анамнеза наших пациентов.

Ключевые слова: нейродегенеративное заболевание, боковой амиотрофический склероз, клинический случай, молекулярно-генетическая диагностика, SOD1



Yulia N. Rushkevich¹, Ekaterina V. Malgina¹✉, Asya A. Gusina², Olga V. Haliyeyskaya¹,
Olga V. Pereverzeva¹, Nadezhda A. Kabirova¹, Tatiana V. Korbut¹, Sergey A. Likhachev¹

¹ Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery,
Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis (Pathogenic Mutations in the SOD1 Gene): Own Clinical Observations

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Yulia N. Rushkevich – development of the concept and design of the study, editing of the article; Sergey A. Likhachev – editing the article; Asya A. Gusina, Tatiana V. Korbut, Nadezhda A. Kabirova – collection and analysis of clinical data; Ekaterina V. Malgina, Olga V. Haliyeyskaya, Olga V. Pereverzeva – review of publications on the topic of the article, writing the text of the article.

Submitted: 28.11.2022

Accepted: 19.12.2022

Contacts: malgina1908@gmail.com

Abstract

Mutations in the superoxide dismutase 1 (SOD1) gene are associated with amyotrophic lateral sclerosis, a neurodegenerative disease predominantly affecting upper and lower motor neurons, characterized by steady progression and development of muscle atrophy, spasticity and pyramidal signs. To date, more than 180 different mutations of the SOD1 gene have been proposed, including point mutations, deletions, and insertions in five exons of the SOD1 gene. Most mutations are inherited in an autosomal dominant manner. Familial ALS is detected in every 10 patients, that is, in 10% of cases. A mutation in the SOD1 gene is associated with an earlier (up to 40 years) onset of ALS, as well as with its more rapid and aggressive progression, leading to the development most often in observable patients, most often from respiratory failure. Medical genetic study of ALS is important for studying the complex pathogenetic mechanisms associated with motor neuron degeneration. In this study we present our own clinical descriptions of genetically confirmed cases of amyotrophic lateral sclerosis with a heterozygous mutation in the SOD1 gene to demonstrate the features of the clinical picture and hereditary history of our patients.

Keywords: neurodegenerative disease, amyotrophic lateral sclerosis, clinical case, molecular genetic diagnostics, SOD1

■ ВВЕДЕНИЕ

Боковой амиотрофический склероз (БАС) представляет собой генетически гетерогенное прогрессирующее нейродегенеративное заболевание ЦНС, характеризующееся гибелью мотонейронов (МН) в коре и стволе головного мозга, а также в спинном мозге.

В 90% случаев БАС возникает спорадически. Семейный БАС (наличие у родственников пациента подтвержденных случаев БАС или лобно-височной деменции)

выявляется у каждого 10-го пациента, то есть в 10% случаев [1, 2]. Выделяют более 25 генетических локусов, ассоциированных с семейными и спорадическими формами заболевания. Выявляемость мутаций в тех или иных генах у пациентов с БАС варьирует в зависимости от исследуемой популяции, при этом идентифицировать генетический дефект удастся в 68% семейных случаев заболевания и лишь у 11% пациентов со спорадической формой БАС [3].

Первым геном, для которого была установлена связь с развитием БАС, был ген, кодирующий Cu/Zn-зависимую супероксиддисмутазу 1 (SOD1). Мутации в нем возникают в 15–20% случаев при семейной форме БАС и примерно в 1% случаев – при спорадической [4, 5]. Экспансия гексануклеотидных повторов GGGGCC в интроне 1 гена C9orf72 считается самым частым повреждением в европейской и североамериканской популяциях: она выявляется при семейной форме БАС в среднем в 40% случаев, при спорадической – в 7–11% случаев [3].

Фенотип БАС отличается в зависимости от генетического дефекта, типа наследования, возраста дебюта болезни, скорости прогрессирования, наличия когнитивных и других неврологических нарушений и т. д. Проведение медико-генетического исследования показано у пациентов с БАС с наследственным отягощенным анамнезом, когнитивными нарушениями.

В настоящем исследовании мы представляем собственные клинические описания генетически подтвержденных случаев бокового амиотрофического склероза с гетерозиготными мутациями в гене SOD1 для демонстрации особенностей клинической картины и наследственного анамнеза наших пациентов.

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 1

Пациент П., 1973 г. р., наблюдается с жалобами на затруднения речи, изменение голоса, слабость в конечностях, невозможность самостоятельной ходьбы.

Анамнез болезни: с 2013 года заметил появление гнусавого оттенка голоса, в течение года присоединилась слабость в левой ноге. В 2014 году присоединилась слабость в правой ноге. Амбулаторно установлен диагноз: бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди с умеренным бульбарным синдромом, тетрапарезом – легким верхним, умеренным проксимальным, легким дистальным нижним. Проводился дифференциальный диагноз с БАС. В последующем заболевание медленно прогрессировало в виде нарастания гнусавости голоса, дизартрии и выраженности степени пареза в ногах до умеренной. В 2015 году присоединилась слабость обеих рук, больше проксимально. В 2017 году стал пользоваться тростью при ходьбе, появилась одышка при физической нагрузке. В мае 2019 г. присвоена первая группа инвалидности, в июле 2019 г. стал пользоваться ходунками. Проходил неоднократные курсы стационарно-го лечения в неврологическом отделении РНПЦ неврологии и нейрохирургии.

Наследственный анамнез отягощен: у родной сестры отца установлен диагноз БАС, шейно-грудной дебют в 75 лет. Она также наблюдалась в РНПЦ неврологии и нейрохирургии. Дебют заболевания был со слабости в верхних конечностях, после чего присоединились слабость в нижних конечностях и бульбарные нарушения. Течение заболевания было медленно прогрессирующим, умерла пациентка в возрасте 80 лет. Две другие сестры здоровы. Родители пациента живы, проявлений болезни не отмечают. Родословная пациента приведена на рис. 1.

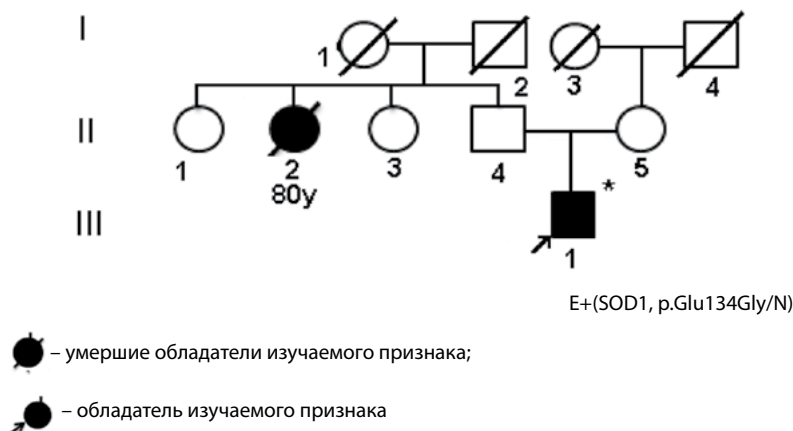


Рис. 1. Родословная пациента П.

Примечания: E – высокопроизводительное секвенирование; 80y – возраст смерти; II-2, III-1 – пациенты с мышечной слабостью; * исследование документально подтверждено.

Fig. 1. Genealogy of patient P.

Notes: E – high-throughput sequencing; 80y – age of death; II-2, III-1 – patients with muscle weakness; * research is documented.

Объективный статус (2020 год): общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. Передвигается с помощью инвалидного кресла в течение последних 3 месяцев. Вес – 65 кг. Рост – 173 см. Индекс массы тела (ИМТ) 21,7. Частота дыхания 15 в минуту, SpO₂ сидя 98%, пульс 100 ударов в минуту. Спирометрия: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) 64%, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) 69%.

Неврологический статус: в сознании, ориентирован, адекватен. Черепные нервы: зрачки D=S. Движение глазных яблок в полном объеме. Положительный синдром ресниц слева. Легкая слабость мимических мышц. Фасцикуляции подбородка. Глоточный рефлекс вызывается, снижен. Подвижность мягкого нёба снижена. Легкое ограничение подвижности языка, легкие фасцикуляции и гипотрофия языка. Умеренная дисфония, дизартрия, легкая дисфагия. Глубокие рефлексы с рук и ног равновеликие, высокие. Мышечная сила с рук: проксимально 4 балла, дистально справа 3–3,5 балла, слева 3,5 балла, с ног проксимально 2–2,5 балла, дистально 1–1,5 балла. Мышечный тонус снижен. Нарушений чувствительности не выявлено. Координаторные пробы: пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно, коленопяточную пробу не выполняет из-за слабости. Все виды чувствительности сохранены. Менингеальных знаков нет. Сидит самостоятельно в инвалидном кресле.

Данные проведенных лабораторно-инструментальных исследований

Общий анализ крови и мочи без особенностей. Электронейромиография (ЭНМГ): признаки заинтересованности переднероговых структур спинного мозга. Имеется

также патология моторных волокон обоих срединных и локтевых нервов аксонального характера. КФК – 325,1 Ед/л. МРТ головного мозга: в правой лобной доле в базальных отделах – единичный мелкий очаг глиоза, признаки арахноидальной кисты левой височной области (12×27×25 мм). МРТ шейного отдела позвоночника: начальные дегенеративно-дистрофические изменения. УЗИ щитовидной железы: диффузные изменения паренхимы щитовидной железы.

При молекулярно-генетическом исследовании у пробанда выявлен вариант нуклеотидной последовательности с.401A>G в 5-м экзоне гена SOD1 (chr21:33040827) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты (NM_000454.4, p.Glu134Gly). Вариант не зарегистрирован в контрольных выборках gnomADExomes и gnomADGenomes. Алгоритмы предсказания патогенности характеризуют этот вариант как патогенный. По совокупности сведений выявленный вариант нуклеотидной последовательности классифицирован как вероятно патогенный, являющийся вероятной причиной заболевания.

Установлен клинический диагноз: семейный боковой амиотрофический склероз (патогенная мутация в гене SOD1), бульбарный дебют, с умеренным бульбарным синдромом, тетрапарезом – умеренным в руках, выраженным в ногах.

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 2

Пациент С., 1971 г. р., наблюдается с жалобами на слабость в ногах (больше в правой), в руках (больше в левой), слабость мышц спины, похудание правой ноги.

Анамнез болезни: отметил появление неловкости в правой ноге при ходьбе с июня 2019 г., через два месяца присоединилась слабость в правой стопе и левой руке. Болезнь прогрессирует в виде появления слабости в левой ноге и правой руке. Выполнил амбулаторно МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника: дегенеративно-дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Наследственный анамнез отягощен. Имеет двух братьев по отцовской линии, у одного из них в 2011 году диагностирован БАС (наблюдался в РНПЦ неврологии и нейрохирургии, умер в 2013 году в возрасте 42 лет); племянница по линии родного брата умерла в 18 лет (наблюдалась в РНПЦ неврологии и нейрохирургии, выставлен диагноз БАС). У второго брата 4 детей в возрасте 16–17 лет, признаков заболевания не имеют. У отца в 38 лет возникли прогрессирующая слабость и гипотрофия мышц рук и ног, умер в возрасте 40 лет. У родной сестры отца пациента также была прогрессирующая слабость в конечностях, умерла в возрасте 34 лет. Со слов пациента, у бабушки по линии отца были признаки слабости нижних конечностей, умер в возрасте 39 лет. Родословная пациента приведена на рис. 2.

Объективный статус: общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. Рост – 170 см, масса тела – 67 кг. Индекс массы тела (ИМТ) 23,2. Частота дыхания 15 в минуту, SpO2 сидя 96, пульс 74 удара в минуту.

Неврологический статус: в сознании, ориентирован, контактен. Зрачки равные, глазодвигательных нарушений нет. Носогубные складки симметричны, язык по средней линии. Язык спокоен, мягкое нёбо фонировано. Сила мимической мускулатуры достаточная. Легкие рефлексы орального автоматизма. Гипотрофия мышц плечевого пояса больше справа, легкая гипотрофия первого межпальцевого промежутка, сглаженность тенара правой кисти. Гипотрофия правой ноги. Сила в руках

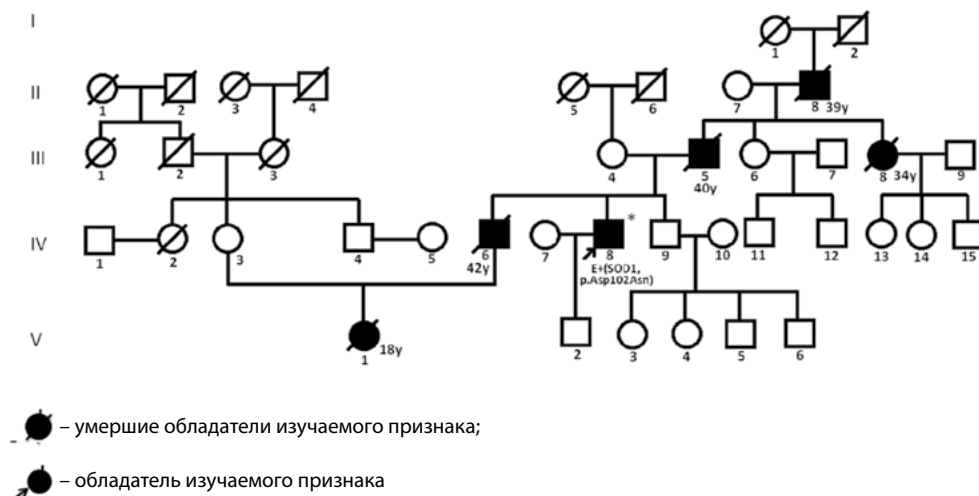


Рис. 2. Родословная пациента С.

Примечания: Е – высокопроизводительное секвенирование; 42y – возраст смерти; II-2, III-1 – пациенты с мышечной слабостью; * исследование документально подтверждено.

Fig. 2. Genealogy of patient C.

Notes: E – high-throughput sequencing; 42y – age of death; II-2, III-1 – patients with muscle weakness; * research is documented.

проксимально 5 баллов, дистально справа 4 балла, слева 5 баллов. В ногах проксимально справа 3 балла, слева 4 балла, дистально слева 5 баллов, справа 0 баллов. Глубокие рефлексы в руках равновелики, средней живости, в ногах – коленный снижен справа, ахиллов справа не вызывается. Патологических знаков нет. Фасцикуляции мышц плечевого пояса, икроножных мышц. Расстройств чувствительности нет. Координаторные пробы выполняет. Походка паретическая. Степпаж справа.

Данные проведенных лабораторно-инструментальных исследований

Общий анализ крови и мочи без особенностей. В биохимическом анализе крови: КФК – 353,2 Ед/л. ЭНМГ: данные в пользу генерализованного переднерогового поражения. УЗИ мышц: определяются фасцикуляции умеренной частоты справа – в грудных мышцах, мышцах рук, поясницы. Определяются фасцикуляции умеренной частоты в мышцах бедер обеих ног. Эхогенность мышц незначительно повышена, эхоструктура – без особенностей. МРТ головного мозга: в полушариях головного мозга – единичные очаги до 3–4 мм, гиперинтенсивные на T2ВИ (вероятно, сосудистого генеза). МРТ шейного отдела позвоночника: МР-признаки дегенеративно-дистрофических изменений в шейном отделе позвоночника.

При молекулярно-генетическом исследовании у пробанда выявлен вариант нуклеотидной последовательности с.304G>A в 4-м экзоне гена SOD1 (chr21:33040827) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты (NM_000454.4,

p.Asp102Asn). Вариант не зарегистрирован в контрольных выборках gnomADExomes и gnomADGenomes. Алгоритмы предсказания патогенности характеризуют этот вариант как патогенный. По совокупности сведений выявленный вариант нуклеотидной последовательности классифицирован как вероятно патогенный, являющийся вероятной причиной заболевания.

Установлен клинический диагноз: семейный боковой амиотрофический склероз (патогенная мутация в гене SOD1), пояснично-крестцовый дебют, с трипарезом – легким в правой руке и левой ноге, в правой ноге умеренным проксимальным, плегией дистально.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Новые технологии картирования генов позволили идентифицировать более 25 генов патогенеза БАС (рис. 3). В 1993 году обнаружили, что ген, кодирующий SOD1, имеет мутации у пациентов с БАС, что сделало его первым идентифицированным геном БАС [5, 6].

На сегодняшний день описано более 180 различных мутаций гена SOD1, включая точечные мутации, делеции и инсерции по пяти экзонам гена SOD1 [5]. Большинство мутаций наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Антиоксидантная система человека (АОС) – это система, блокирующая образование высокоактивных свободных радикалов. Главным компонентом этой системы

Protein	RNA binding protein	Normal function	Disease	Reference
TDP-43	Yes	RNA metabolism	ALS (FTLD/ALS)	Sreedharan et al. (2008) and Kirby et al. (2010)
FUS	Yes	RNA metabolism	ALS (FTLD/ALS)	Kwaikowski et al. (2009) and Vance et al. (2009)
SOD1	No	Oxidative stress	ALS	Rosen et al. (1993) and Andersen (2006)
C9orf72	Yes	RNA metabolism/RNA processing, nucleocytoplasmic transport	ALS, FTLD/ALS, FTD	DeJesus-Hernandez et al. (2011) and Renton et al. (2011)
Ataxin-2	No	Caspase activation, TDP-43 modification	ALS, PD, Ataxias	Eiden et al. (2010)
Tau	No	Microtubule homeostasis	FTD, AD, Tauopathy	Lin et al. (2017)
OPTN	No	Autophagy	ALS	Maruyama et al. (2010)
PFN1	No	Cytoskeleton, actin polymerization	ALS	Wu et al. (2012)
hnRNP A1, hnRNP A2B1	Yes	RNA metabolism and transport	ALS, FTLD/ALS, FTD	Kim et al. (2013)
VAPB	No	Vesicle trafficking	ALS	Nishimura et al. (2004, 2005)
VCP	No	Protein degradation	ALS, FTLD/ALS, FTD, MJD, HD, PD	Johnson et al. (2010)
SETX	Yes	DNA/RNA Helicase, RNA Metabolism	ALS	Chen et al. (2004)
DCTN1	No	Axonal transport	ALS, FTLD/ALS	Münch et al. (2004, 2005)
NEFH	No	Neurofilament component	ALS	Figlewicz et al. (1994)
ALS2	No	Rho GEF, Vesicle transport	Juvenile ALS	Hadano et al. (2001) and Yang et al. (2001)
CHMP2B	No	Vesicle transport	ALS, FTD	Parkinson et al. (2006) and Cox et al. (2010)
ANG	Yes	RNA metabolism	ALS, FTLD/ALS	Greenway et al. (2004, 2006)
UBQLN2	No	Targeting misfolded proteins to proteasome, autophagy	ALS, FTLD/ALS	Deng et al. (2011)
SOSTM1	No	Autophagy, NfκB activator	ALS, FTLD/ALS	Fecto et al. (2011)
TUBA4A	No	Microtubule component	ALS	Smith et al. (2014)
7TBK1	No	NfκB activator, vesicle transport, autophagy	ALS	Crulli et al. (2015) and Freischmidt et al. (2015)
C21orf2	No	Cilia formation, DNA repair	ALS	van Rhee et al. (2016)
NEK1	No	Cilia formation, DNA repair	ALS	Kenna et al. (2016)
CHCHD10	No	Oxidative Phosphorylation	ALS, FTLD/ALS, FTD	Bannwarth et al. (2014) and Johnson et al. (2014)
TAF 15	Yes	RNA Metabolism	ALS	Couthouis et al. (2011)

Рис. 3. Наиболее распространенные гены, связанные с БАС и другими нейродегенеративными заболеваниями. Перечислены известные биологические функции каждого белка [7]
Fig. 3. A list of the most common genes associated with ALS and other neurodegenerative disorders. Known biological functions of each protein are presented [7]



является сеть ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ): супероксиддисмутазы (SOD), глутатионпероксидазы (GPX), каталазы (CAT) и параоксоназы (PON) [8]. Среди ферментов АОЗ в первую очередь следует выделить супероксиддисмутазу – антиоксидант, представляющий первое звено защиты. Этот фермент находится во всех клетках, потребляющих кислород. Роль супероксиддисмутазы заключается в ускорении реакции превращения токсичного для организма кислородного радикала (супероксида) в перекись водорода и молекулярный кислород. У млекопитающих известно три типа супероксиддисмутаз: цитозольная (Cu/Zn-SOD; SOD1), митохондриальная (Mn-SOD; SOD2) и внеклеточная (EC-SOD; SOD3) [8]. Ген SOD1 локализован на хромосоме 21q22.1 и состоит из 5 экзонов, кодирующих металлоэнзимы с 153 аминокислотами. Основная функция SOD1 – детоксикация супероксидных свободных радикалов. Дегенерация нейронов возникает из-за накопления токсичного супероксида, происходящего вследствие мутации в гене SOD1 [8]. При семейных SOD1-ассоциированных формах БАС у пациентов выявляется белок SOD1 в составе убиквитинированных включений, которые локализуются в цитоплазме мотонейронов и глии передних рогов спинного мозга. Генетические анализы у больных семей показали присутствие мутации и у их здоровых родственников, у которых заболевание не проявилось [9].

Для большинства генов, ассоциированных с БАС, показана аллельная гетерогенность с существованием различных мутаций, ведущих к одному и тому же клиническому фенотипу. С другой стороны, некоторые гены БАС плеiotропны, то есть одна и та же мутация может приводить к возникновению различных клинических фенотипов [10].

Мутации в гене SOD1 приводят к развитию БАС [9]. Степень вовлечения верхнего и нижнего мотонейронов может быть разной, однако в большинстве случаев формируется смешанный парез. Мутация в гене SOD1 ассоциирована с более ранним (до 40 лет) дебютом БАС, а также с его более быстрой и агрессивной прогрессией, приводя в конечном итоге к гибели пациентов, чаще от дыхательной недостаточности [11].

В представленных нами клинических описаниях генетически подтвержденных случаев БАС с мутациями в гене SOD1 прослеживаются чаще раннее начало болезни (до 40 лет), смешанный характер парезов с большим преобладанием вовлечения нижнего мотонейрона, отсутствие когнитивных нарушений. Также выявлены различие клинических фенотипов, дебюта заболевания, скорости прогрессирования симптоматики, разные варианты нуклеотидных последовательностей в разных экзонах гена SOD1 (пациент П. – с.304G>A в 4-м экзоне, пациент С. – с.401A>G в 5-м экзоне).

В первом клиническом наблюдении описаны два случая семейного БАС с подтвержденной мутацией в гене SOD1 у одного из пациентов. Обращает на себя внимание медленное течение (1 пациентка – длительность БАС более 5 лет, 2-й – болеет 9 лет), преимущественное поражение нижнего мотонейрона в клинической картине БАС (бульбарные дизартрия и дисфония, отсутствие псевдобульбарных нарушений, слабость мимической мускулатуры), вовлечение верхнего мотонейрона проявилось высокими глубокими рефлексам. Медленное нарастание симптоматики и клиника переднерогового поражения были причиной проведения дифференциального диагноза с болезнью экспансии – бульбоспинальной амиотрофией Кеннеди.

Второе клиническое наблюдение демонстрирует значительную наследственную отягощенность – 6 пациентов в семье, из них 3 – наблюдались в РНПЦ неврологии

и нейрохирургии. Течение БАС в данном случае отличается схожим спинальным дебютом и быстро прогрессирующим течением заболевания. Родной брат пациента при появлении первых клинических симптомов заболевания наблюдался амбулаторно с диагнозом «невропатия локтевого нерва», но в дальнейшем клиническая картина в течение года быстро прогрессировала до тетрапареза. Дочь брата пациента впервые попала в поле зрения РНПЦ неврологии и нейрохирургии в 17 лет с вялым прогрессирующим тетрапарезом, проводился дифференциальный диагноз с аутоиммунным демиелинизирующим поражением нервной системы, порфирией. Стремительное нарастание двигательного дефицита, присоединения нарушений речи и дыхания на фоне доказанного нейронального поражения, отягощенного наследственного анамнеза позволили установить диагноз БАС.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанные клинические наблюдения пациентов с БАС продемонстрировали, что мутации в гене приводят к возникновению меж- и внутрисемейной гетерогенности клинических фенотипов БАС, разным темпам прогрессирования болезни, разной скорости инвалидизации пациентов, что значительно затрудняет дифференциальную диагностику заболевания несмотря на редкость таких случаев. Медико-генетическое исследование БАС имеет большое значение для понимания сложных патогенетических механизмов, ведущих к дегенерации двигательных нейронов. Тем не менее причина примерно трети случаев семейного БАС и большинства случаев спорадического БАС остается неизвестной. Идентификация оставшихся генов представляет собой серьезную проблему, для решения которой изучаются новые подходы к медико-генетическому тестированию. В настоящее время в РНПЦ неврологии и нейрохирургии совместно с РНПЦ «Мать и дитя» ведется научно-исследовательская работа, в рамках которой стало возможным исследование наиболее частых мутаций, вызывающих БАС. Доклиническую ДНК-диагностику и медико-генетическое консультирование выполняют только для совершеннолетних родственников I степени родства пациента с установленной мутацией после подписания ими информированного согласия. У членов семьи, находящихся в группе риска, могут быть различные основания для их выполнения: уменьшить чувство неопределенности, составить принципиальные планы на будущее, принять решение о планировании семьи.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Haverkamp L, Appel V, Appel S. Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. *Brain*. 1995;118:707–719.
2. Logrosino G, Traynor B, Hardiman O. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*. 1995;79:6–11.
3. Abramicheva N, Lisogorskaya E, Shpiluykova Yu. Molecular structure of amyotrophic lateral sclerosis in the Russian population. *Neuromuscular diseases*. 2016;4(4):21–27. (in Russian)
4. Renton A, Chio A, Traynor B. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *NatNeurosci*. 2014;17(1):17–23.
5. Rosen D, Siddique T, Patterson D. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*. 1993;362:59–62.
6. Kato S, Kawata A, Oda M. Absence of SOD1 gene abnormalities in familial amyotrophic lateral sclerosis with posterior column involvement without Lewy-body-like hyaline inclusions. *Acta Neuropathol*. 1996;92(5):528–533.
7. Di Gregorio S, Duennwald M. ALS Yeast Models – Past Success Stories and New Opportunities. *Front. Mol. Neurosci*. 2018;11:394.
8. Kolesnikova L, Bairova T, Pervushina O. Ethno-genetic markers of antioxidant system (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2013;92(4):166–171. (in Russian)
9. Bruijn L, Becher M, Lee M. ALS-linked SOD1 mutant G85R mediates damage to astrocytes and promotes rapidly progressive disease with SOD1-containing inclusions. *Neuron*. 1977;18(8):327–38.
10. Roggenbuck J, Quick A, Kolb S. Genetic testing and genetic counseling for amyotrophic lateral sclerosis: an update for clinicians. *Genet Med*. 2017;3(19):267–274.
11. Lihachev S, Rushkevich Y, Korbut T. Amyotrophic lateral sclerosis – modern prospects for treatment. *Medical Journal*. 2009;1:132–135. (in Russian)
12. Shpiluykova Yu, Rosliakova A, Zakharova M. Presymptomatic genetic counseling in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuromuscular diseases*. 2017;7(4):50–55. (in Russian)