

Е.К. Гинтер<sup>1</sup>, С.Н. Иллариошкин<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН<sup>2</sup>ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН

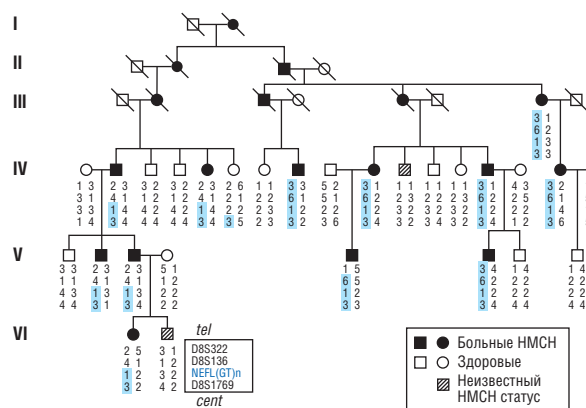
## Достижения генетики и геномики в неврологии

Изучение геномных основ неврологической патологии имеет особую актуальность в связи с ее высокой распространенностью в популяции, тяжелым течением и глубокой инвалидизацией больных, прогрессирующей психической и физической дезадаптацией. В статье подробно рассматриваются вопросы генетической гетерогенности наследственных заболеваний нервной системы и характер соответствующего генетического груза в регионах Российской Федерации, анализируется свойственный многим нейродегенеративным болезням «динамический» тип мутаций (увеличение числа копий микросателлитных повторов), представлены достижения российских исследователей в идентификации генов наследственных неврологических заболеваний и в реализации первых протоколов генной терапии. Обсуждаются проблемы, связанные с исследованием генетической предрасположенности к частым многофакторным заболеваниям нервной системы.

**Ключевые слова:** наследственные неврологические заболевания, генетическая гетерогенность, динамические мутации, генетическая предрасположенность, генная терапия.

14

Наследственные неврологические заболевания (ННЗ) занимают заметное место среди всей наследственной патологии человека, в том числе среди моногенных



**Рис. 1.** Генетическое картирование локуса болезни Шарко–Мари–Тус (наследственная моторно-сенсорная нейропатия, НМЧН) тип 2Е с помощью анализа гаплотипов генетических маркеров, расположенных на хромосоме 8p.

заболеваний. По данным N. Lopez-Bigas et al. (2005), основанным на анализе 1260 клонированных генов, мутации в которых вызывают наследственные болезни, примерно 14% генов обуславливают наследственные неврологические заболевания [1]. Сейчас в геноме человека известна последовательность примерно 7000 генов, мутации в которых являются причиной наследственных болезней. Это означает, что из них примерно 900 — это гены ННЗ. Такой прогресс в изучении этиологии ННЗ оказался возможным благодаря бурному развитию методов молекулярной генетики и генетической инженерии, а главное — реализации Международной программы «Геном человека». Основным инструментом, который использовался и используется для идентификации генов ННЗ, — генетическое и физическое картирование [2]. В интернет-версии книги В.А. Маккьюсика можно найти генетические карты всех хромосом человека с картированными на них генами, кодирующими как нормальные признаки, так и наследственные болезни. На рис. 1 и 2 показан пример проведенного сотрудниками Медико-генетического научного центра РАМН картирования и идентификации гена легкой цепи нейрофиламентов, мутации в котором вызывают болезнь Шарко–Мари–Тус тип 2Е [3]. Сходным образом российскими исследовате-

Е.К. Ginter<sup>1</sup>, S.N. Illarioshkin<sup>2</sup><sup>1</sup>Research Center of Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences<sup>2</sup>Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences

## Advance of genetics and genomics in neurology

Studies of genomic background of neurological disorders are very actual in view of their high population prevalence, severe course, serious impact on patients' disability and progressive mental and physical de-adaptation. In the paper, problems of genetic heterogeneity of hereditary neurological disorders and character of the respective genetic burden in the regions of Russian Federation are discussed in detail, a 'dynamic' type of mutations (increase in number of microsatellite repeats copies) attributable to many neurodegenerative diseases is analyzed, and achievements of Russian researchers in the identification of genes for hereditary neurological disorders and in the realization of pilot protocols of gene therapy are presented. Problems related to studies of genetic predisposition to common multifactorial diseases of the nervous system are discussed.

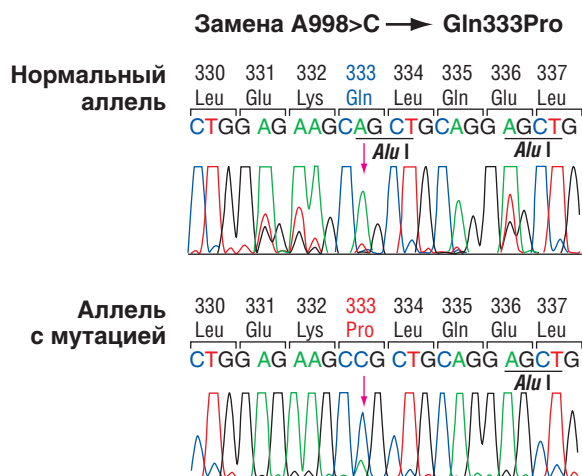
**Key words:** hereditary neurological disorders, genetic heterogeneity, dynamic mutations, genetic predisposition, gene therapy.

лями были картированы гены X-сцепленной врожденной гипоплазии мозжечка, атипичной формы аутосомно-рецессивной мышечной дистрофии и некоторых других заболеваний [4, 5]. Всего в России было идентифицировано и секвенировано около 10 генов ННЗ. Одной из наиболее интересных стала работа по картированию и идентификации генов болезни Альцгеймера (пресенилина 1 и 2), выполненная канадско-российской группой исследователей, в которой ведущую роль сыграл проф. Е.И. Рогаев [6, 7].

Если коротко суммировать достижения в картировании и идентификации генов ННЗ, то можно отметить, что более 500 генов ННЗ и их белковых продуктов идентифицированы, еще более 200 локусов ННЗ картировано на хромосомах, но в них пока не идентифицированы гены ННЗ; более чем для 100 нозологических форм ННЗ проводится ДНК-диагностика, как пост-, так и пренатальная, причем число таких форм постоянно растет [8].

Выполнение Международной программы «Геном человека» неожиданно привело к обнаружению нового класса мутаций, в абсолютном большинстве в генах ННЗ, обусловленных так называемым расширением (экспансией) зоны тринуклеотидных повторов (**динамические мутации**). Первым заболеванием такого рода оказался синдром ломкой X-хромосомы (FRAXA). В соответствующем гене *FMR1* на длинном плече X-хромосомы расположены CGG-повторы, которых в норме может быть до 54. В случае расширения зоны этих тринуклеотидных повторов до 60–230 возникает так называемая **премутация**, не имеющая обычно клинических проявлений. В мейозе у женщин, носительниц таких премутаций, число повторов может возрасти вплоть до 4000, что выключает ген *FMR1* и приводит к развитию клинических симптомов, в том числе к тяжелой умственной отсталости [9]. Вскоре было обнаружено, что число ННЗ с динамическими мутациями достаточно велико, и их стали делить на группы в зависимости от того, располагались ли повторы в кодирующей или некодирующей области гена. При этом механизмы дегенерации нейронов для отдельных групп «тринуклеотидных» заболеваний могут быть различными — нарушение транскрипции гена (атаксия Фридрейха), токсичность мутантных транскриптов на уровне РНК (миотоническая дистрофия, синдром FXTAS) или на уровне патологически удлиненного белка (болезнь Гентингтона, аутосомно-доминантные атаксии) [10]. Было показано, что именно генетическая нестабильность мутантного аллеля с нарастанием числа копий тринуклеотидных повторов в ряду поколений является молекулярной основой антиципации, эффекта «отцовской передачи» и ряда других уникальных клинико-генетических феноменов, не находивших ранее удовлетворительного объяснения при данных заболеваниях [11, 12]. Таким образом, открытие динамических мутаций при ННЗ имеет не «узконеврологическое», а серьезное общепатологическое значение.

Интересно, что в одной из российских территорий, а именно в Якутии, наблюдается накопление нескольких ННЗ, обусловленных динамическими мутациями. К ним относятся спиноцеребеллярная атаксия типа 1, миотоническая дистрофия, атаксия Фридрейха и окулофарингеальная миодистрофия [13]. С точки зрения популяционной генетики объяснение накопления указанных заболеваний у якутов объясняется случайным процессом, а именно **дрейфом генов**. Дрейф генов — это случайное изменение частоты гена при переходе популяции от одного поколения к другому. Очевидно, что чем меньше размер популяции, тем большие изменения в частотах

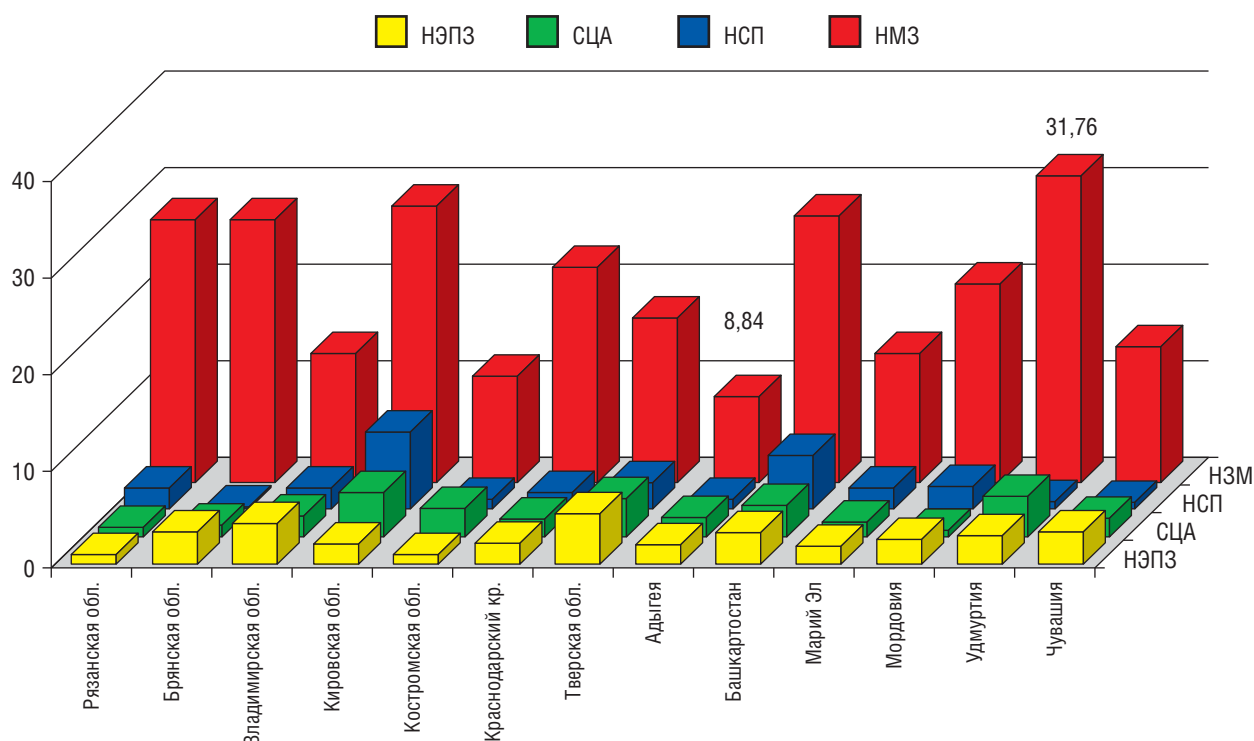


**Рис. 2.** Секвенирование гена *NEFL*, локализованного с помощью генетического картирования на хромосоме 8p (обследована семья с болезнью Шарко–Мари–Тус 2Е), и выявление мутации в 1-м экзоне.

генов могут возникнуть при переходе к следующему поколению. По-видимому, в истории якутского этноса был период резкого уменьшения численности популяции, и ее последующего бурного роста (популяционная волна). Такие события нередко приводят к тому, что популяционной волной могут быть подхвачены и размножены, даже те гены, которые снижают приспособленность их носителей. Доказано, что аналогичный механизм, т.е. дрейф генов, ответственен за накопление наследственных болезней, преимущественно аутосомно-рецессивных, у финнов, евреев-ашкенази, чувашей и многих других популяциях [14].

Следует специально подчеркнуть, что только в России проведены широкие генетико-эпидемиологические исследования, которые ставили целью изучить распространенность широкого круга наследственных мутаций, включая ННЗ, и выяснить причины неравномерности распределения этих заболеваний в разных популяциях. Этими исследованиями были охвачены различные популяции: русские, финно-угорские, тюркские и др. общей численностью более 3 млн человек. Средняя распространенность всех менделирующих (аутосомно-доминантных, аутосомно-рецессивных и X-сцепленных) ННЗ колебалась от 4,6 больных в сельских популяциях до 1,59 больных в городских популяциях на 10 000 человек обследованного населения. Кроме дифференциации по грузу ННЗ городских и сельских популяций наблюдалась дифференциация между разными этническими группами, а также между популяциями, относящимися к одной этнической группе.

Велико оказалось также нозологическое разнообразие ННЗ в исследованных российских популяциях даже без учета генетической гетерогенности многих ННЗ. Всего было выявлено 75 нозологических форм ННЗ: 28 аутосомно-доминантных, 32 аутосомно-рецессивных и 15 X-сцепленных. Поскольку выявление ННЗ шло преимущественно клиническими методами, реальное число нозологических форм ННЗ в российских популяциях должно быть существенно больше. Распространенность отдельных групп ННЗ показана на рис. 3. Наибольшее разнообразие, как и следовало ожидать, характерно для наследственных нервно-мышечных заболеваний. Условно все ННЗ, выявленные в ходе экспедиционных



**Рис. 3.** Распространенность основных групп наследственных неврологических заболеваний в регионах РФ (на 100 000 населения). НЭПЗ — наследственные экстрапирамидные заболевания, СЦА — спиноцеребеллярные атаксии, НСП — наследственные спастические параличи, НМЗ — нервно-мышечные заболевания.

исследований, можно разделить на относительно частые (в нашем случае, встречающиеся с частотой 1:50 000 и чаще) и более редкие. В популяции достаточно большой численности (несколько миллионов человек) основная группа ННЗ представлена редкими формами.

Одной из наиболее важных проблем в генетике ННЗ является проблема их **генетической гетерогенности**. Классической является так называемая локусная генетическая гетерогенность — феномен, когда клинически одно наследственное заболевание может быть обусловлено мутациями разных генов. Генетическая гетерогенность наследственных болезней непосредственным образом связана с картированием генома человека: чем больше генов картировано, тем более очевидной становится генетическая гетерогенность. Конечно, это имеет отношение не только к ННЗ, но и другим наследственным болезням.

На рис. 4 представлен пример генетической гетерогенности наследственной моторно-сенсорной нейропатии (НМСН), или болезни Шарко–Мари–Тус. Как видно из данного рисунка, генетическая гетерогенность этого заболевания проявляется прежде всего существованием аутосомно-доминантных, аутосомно-рецессивных форм и Х-сцепленных форм. В обеих группах НМСН клинически различают миелопатию и аксонопатию, отличающиеся скоростью проведения электрического импульса по периферическим нервам и другим клиническим признакам. Предлагается также выделять промежуточную группу. Внутри каждой группы выделяется еще ряд клинических вариантов. В общей сложности сейчас известно около 40 генетических форм НМСН и, по-видимому, это число не окончательное [15]. На рис. 4 схематически представлены гены, мутации которых приводят к возникновению различных типов НМСН. Видно, что каждый тип может быть связан с мутациями в разных генах. Так, аутосомно-доминантный

демиелинизирующий тип 1 болезни Шарко–Мари–Тус может быть обусловлен мутациями в генах белка миелина 0 и белка миелина 22, легкой полипептидной цепи нейрофиламентов, фактора некроза опухолей альфа, фактора раннего ростового ответа и др. Мутации, как минимум, в восьми генах приводят к возникновению аутосомно-рецессивной болезни Шарко–Мари–Тус, тип 4, мутации также в восьми генах обуславливают аксональную доминантную форму этого заболевания и т.д. Ниже представлена функция белков, мутации в генах которых приводят к развитию различных форм болезни Шарко–Мари–Тус. Уже сейчас известно 20 генов, мутации которых ведут к проявлению сходных фенотипов клинически относительно небольшого числа нозологических форм.

К возникновению болезни Шарко–Мари–Тус приводят мутации:

- в генах белков миелина;
- белков щелевых соединений (коннексин 32) — служат для переноса различных молекул из шванновской клетки в миелин;
- кинезин (*Kif1b*) может транспортировать митохондрии вдоль микротрубочек;
- митофузин (*MFN2*) способствует слиянию митохондрий и обеспечивает баланс слияния и разъединения митохондрий;
- продукт гена *GDAP1* — митохондриальная глутатион-трансфераза;
- продукт гена *RAB7* — эндосомальный транспорт;
- два белка теплового шока — обеспечивают устойчивость клеток периферических нервов у условиях стресса (термоустойчивость);
- нейрофиламенты — нейронспецифические белки;
- продукт гена *ERG2* — белок, активирующий гены миелина, периферина и др.;
- периаксин — белок, взаимодействующий с миелином.

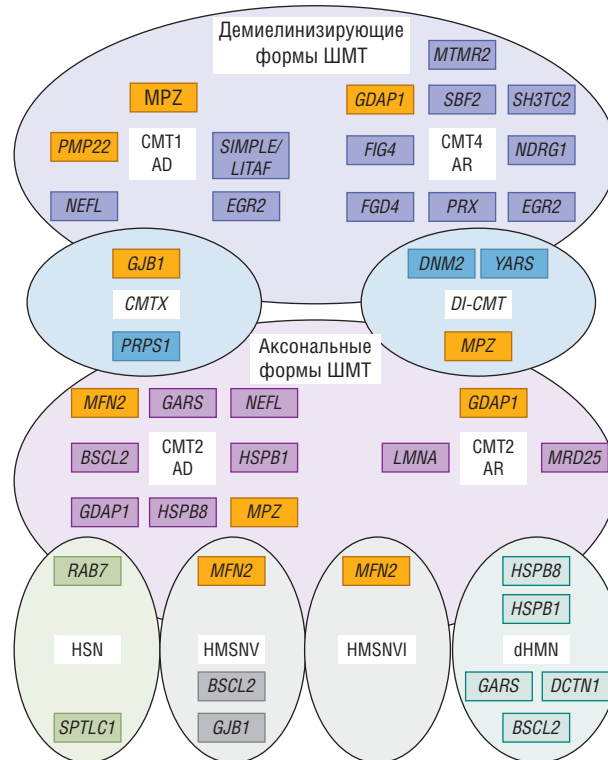
В некоторых случаях более или менее очевидно, почему дефект того или иного белка может привести к развитию патологии (дефекты белков миелина, белков температурного шока или других структурных белков), в других такая связь не очень ясна (например, в случаях мутаций в генах глицил т-РНК синтетазы — *GARS*, или фосфорибозилпирофосфатсинтетазы 1 — *PRPS1*).

На рис. 5 показано, как некоторые из указанных белков локализируются в нервном волокне. Становится очевидным, что они образуют анатомо-физиологическую единицу, обеспечивающую как структурную организацию, так и выполнение элементарной физиологической функции — проведение нервного импульса. Таким образом, локусная генетическая гетерогенность позволяет выявлять анатомо-физиологические, биохимические, или молекулярно-биологические геноконтролируемые единицы структуры и функции. Это предположение подтверждается анализом генетического контроля многих биохимических путей или таких физиологических процессов, как процесс фототрансдукции [16].

Благодаря изучению на молекулярном уровне феномена генетической гетерогенности ННЗ был открыт ряд многокомпонентных метаболических путей (генных сетей), обеспечивающих ключевые функции нейронов, такие как нейротрансмиссия, аксональный транспорт, процессинг нейрональных белков и др. Например, была установлена взаимосвязь между болезнями Паркинсона, Гентингтона, Альцгеймера и нарушениями «протеолитического каскада» в нейронах, что сопровождалось открытием универсальных молекулярных механизмов развития нейродегенеративных заболеваний (от мисфолдинга нейрональных белков и дисфункции протеосомного комплекса клетки до общих конечных стадий процесса — эксайтотоксичности, окислительного стресса и апоптоза) [17].

С другой стороны, генетическая гетерогенность создает значительные трудности в практическом медико-генетическом консультировании, так как может потребоваться генотипирование значительного числа генов для установления точного генетического диагноза.

Предыдущий раздел статьи касался моногенных форм наследственных неврологических заболеваний. Абсолютное большинство этих заболеваний представляют собой редкие события. Вместе с тем для неврологии, как и для других клинических дисциплин, характерно, что врач-невролог сталкивается в первую очередь с относительно частыми, хроническими по течению, нейродегенеративными и демиелинизирующими заболеваниями, такими как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз и др. Попытки выяснить значимость наследственных факторов в возникновении этих заболеваний предпринимались уже давно. В 50–60-е годы было установлено, что большинство из них характеризуются достаточно высокими значениями наследуемости, что указывало на то, что генетические факторы важны в создании генетической предрасположенности к перечисленным заболеваниям [18]. Иными словами, все условно частые нейродегенеративные заболевания можно было отнести в группу *многофакторных заболеваний*, в развитии которых важны как генетические, так и внешнесредовые факторы, взаимодействующие между собой. Когда была реализована программа «Геном человека», в распоряжении исследователей появилось огромное количество генетических маркеров, что облегчило генетическое картирование и позволило выявить редкие формы моногенно наследующихся наследственных неврологических заболеваний.



**Рис. 4.** Различные формы болезни Шарко–Мари–Тус (ШМТ), обусловленные мутациями различных генов. Видно, что существует перекрывание между отдельными типами болезни. Оранжевым цветом выделены гены, мутации в которых чаще всего являются причиной возникновения заболевания. В белых квадратах помещены сокращенные названия отдельных нозологических форм: CMT1 AD — болезнь ШМТ 1-го типа, аутосомно-доминантная; CMT4 AR — болезнь ШМТ 4-го типа, аутосомно-рецессивная; CMTX — болезнь ШМТ X-сцепленная доминантная; DI-CMT — болезнь ШМТ, доминантный промежуточный тип; CMT2 AD — болезнь ШМТ, 2-й тип, аутосомно-доминантный; CMT2 AR — болезнь ШМТ, 2-й тип, аутосомно-рецессивный; HMSN V — наследственная сенсорно-вегетативная нейропатия; HMSN VI — наследственная моторно-сенсорная нейропатия, тип V; HMSN VI — наследственная моторно-сенсорная нейропатия, тип VI; dHMN — дистальная наследственная моторная нейропатия, тип V (модифицировано из Pareyson, Marchesi, 2009).

В табл. 1 приведены примеры таких редких форм для болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и бокового амиотрофического склероза. В настоящее время отчетливо проявляется тенденция расширения исследований по выявлению редких форм среди мультифакториальных заболеваний, в том числе неврологических, с использованием новых технологий секвенсирования генома человека [19].

Что касается основной массы случаев условно частых неврологических заболеваний, то для выявления генов, предрасполагающих к возникновению этих заболеваний, стали использовать методы изучения *ассоциаций* между соответствующими заболеваниями и генетическими маркерами [20]. В последние 10 лет получили распространение исследования полногеномного скрининга ассоциаций (GWAS) с однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) [21]. В этом случае каждый больной или здоровый человек (контроль) генотипируется по нескольким сотням тысяч однонуклеотидных полиморфизмов (SNP). Эти иссле-



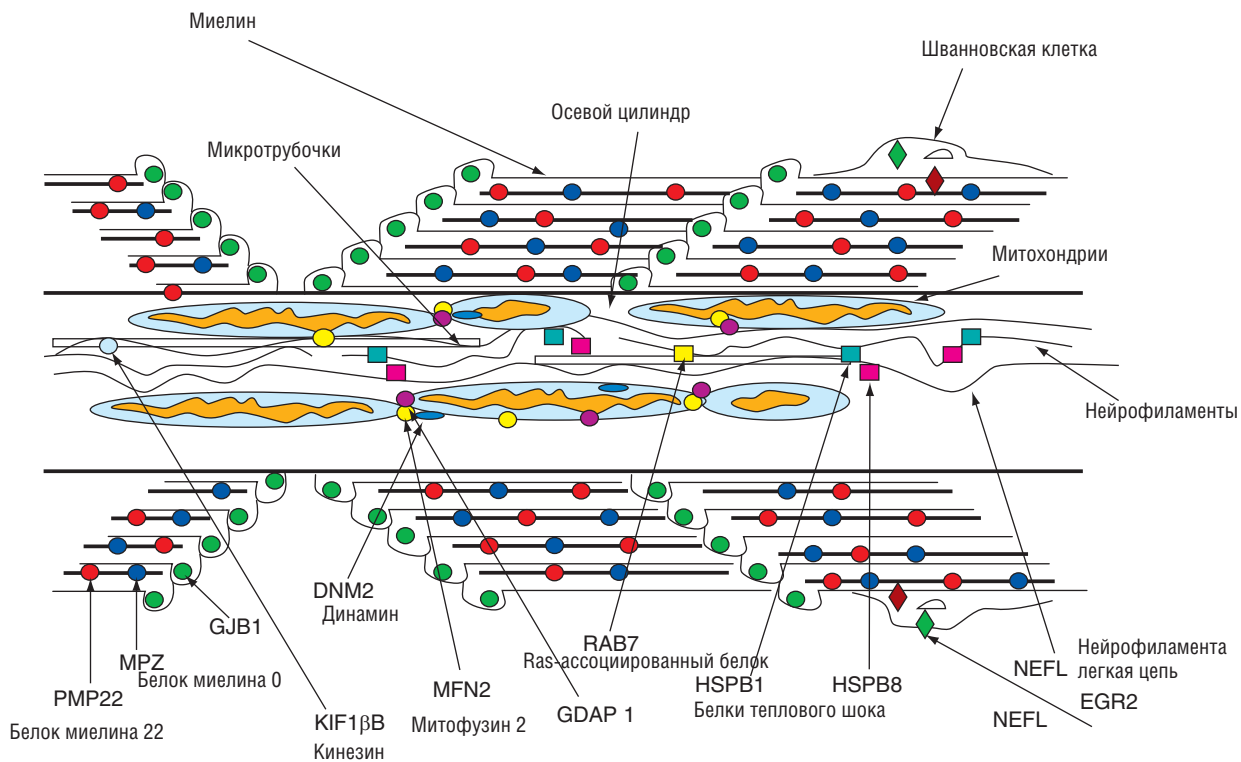


Рис. 5. Локализация белков, мутации в генах которых приводят к возникновению клинического фенотипа болезни Шарко–Мари–Тус.

дования потребовали разработки сложных программных продуктов, которые позволяют с достаточно высокой надежностью выявлять истинные ассоциации. В результате практически для всех частых неврологических заболеваний идентифицированы десятки локусов, ассоциированных с соответствующими заболеваниями. Однако в абсолютном большинстве случаев «сила» таких ассоциаций невелика, значения относительных рисков низкие, и поэтому они не могут пока быть использованы для расчета риска возникновения того или иного неврологического заболевания. Проблема «недостающей наследуемости» сейчас широко обсуждается в мировой литературе. Некоторые авторы полагают, что эта проблема, возможно, может быть решена путем поиска редких мутаций в генах со значительным эффектом, но, на наш взгляд, следует обсудить разнообразие патогенеза любых частых заболеваний, включая неврологические. При такой постановке вопроса становится ясно, что исследователи работают с неоднородной выборкой и все значения ассоциаций оказываются смещенными (заниженными).

Таблица 1. Примеры локусной гетерогенности редких моногенных форм известных неврологических заболеваний (указана лишь часть идентифицированных на сегодняшний день генов)

| Заболевание                     | Ген и его номер в OMIM                                                                                                     |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Болезнь Альцгеймера             | PSEN2 <a href="#">600759</a><br>PSEN1 <a href="#">104311</a>                                                               |
| Болезнь Паркинсона              | PRKN <a href="#">602544</a><br>PINK1 <a href="#">608309</a><br>SNCA <a href="#">163890</a><br>LRRK2 <a href="#">609007</a> |
| Боковой амиотрофический склероз | FUS <a href="#">137070</a><br>ALS2 <a href="#">606352</a>                                                                  |

Проблема массового и быстрого генетического скрининга может решаться с помощью использования ДНК-биочипов. Так, Институтом молекулярной генетики РАН и Научным центром неврологии РАМН на основе разработанной APEX-технологии впервые проведен анализ генетической предрасположенности к болезни Паркинсона с использованием биочипа на несколько десятков генов моноаминовых и пептидных нейротрансмиттеров [22], и эта работа имеет дальнейшие серьезные перспективы. В таком контексте немаловажно отметить следующее: на трансгенных моделях болезней Паркинсона и Гентингтона показано, что «выключение» экспрессии мутантного гена даже в далеко зашедшей стадии позволяет почти полностью восстановить нормальную морфологию дегенерирующих нейронов и их связей, прервать патологический каскад и восстановить двигательные функции у экспериментальных животных [23]. Это остро ставит на повестку дня задачу ранней (в том числе пресимптоматической) диагностики патологического процесса, поиска биомаркеров болезни и определения лиц с высокой предрасположенностью к моногенным и многофакторным формам патологии нервной системы [24]. У таких лиц «высокого риска» теоретически и практически может быть обеспечена жизнеспособность и предотвращение фатальных нейродегенеративных изменений — *превентивная нейропротекция* [25, 26].

Характерной чертой современного этапа в изучении ННЗ стала разработка принципов и получение первого практического опыта *генной терапии*. Под генной терапией понимается совокупность биотехнологических подходов, направленных на внесение изменений в генетический аппарат соматических клеток в целях лечения. В Российской Федерации разрабатываются подходы к генной терапии ряда наследственно-дегенеративных заболеваний нервной системы — мышечной дистрофии

Дюшенна, бокового амиотрофического склероза, болезни Паркинсона, аутосомно-рецессивной проксимальной спинальной амиотрофии. Так, с середины 90-х годов в лаборатории пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН (Санкт-Петербург) ведутся исследования в области генной терапии миодистрофии Дюшенна в эксперименте — на биологических моделях данной патологии у мышей *mdx* [27]. В серии работ были исследованы различные варианты невирусной доставки в мышцы экспрессирующих генных конструкций, содержащих полноразмерную или укороченную (мини-ген) версию кДНК гена дистрофина человека. Обнаружены носители, которые по своей трансфекционной активности сопоставимы и даже превосходят некоторые известные коммерческие носители, используемые в генной терапии.

В Научном центре неврологии РАМН совместно с НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава РФ и Институтом молекулярной генетики РАН впервые в мире проведены приоритетные исследования в области генной терапии бокового амиотрофического склероза (в эксперименте на трансгенных мышцах и в клинике), изучаются возможности генной и генно-клеточной терапии болезни Паркинсона. При боковом амиотрофическом склерозе осуществляется повторное введение в скелетные мышцы больных рекомбинантных аденовирусных нановекторов, несущих гены сосудистых факторов роста *VEGF* и *ANG* (рис. 6). В результате ретроградного аксонального транспорта достигается экспрессия данных пептидов, критических для выживаемости мотонейронов, в передних рогах спинного мозга. Предварительный анализ показал, что у трансгенных животных с моделью бокового амиотрофического склероза и у пациентов с данным заболеванием генная терапия способствует повышению выживаемости в условиях гипоксии [28]. Эти приоритетные исследования будут продолжены.

Другие современные технологии генной терапии, разрабатываемые в мире и, в частности, в нашей стране, включают влияние на экспрессию генов с помощью:

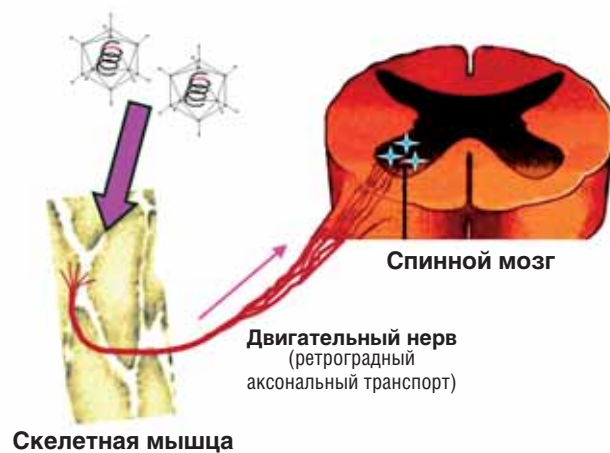


Рис. 6. Доставка генов *VEGF* и *ANG* в составе рекомбинантных аденовирусных наночастиц в мотонейроны спинного мозга больных боковым амиотрофическим склерозом.

- применения малых РНК для подавления трансляции мутантного гена;
- использования техники «сбрасывания» экзонов и подавления эффекта преждевременных стоп-кодонов (миодистрофия Дюшенна);
- применения препаратов, влияющих на различные механизмы экспрессии генов (спинальная мышечная атрофия), и т.д.

Полученный опыт должен способствовать разработке подходов к генной терапии различных форм нейродегенеративной, цереброваскулярной, демиелинизирующей и другой патологии нервной системы.

Таким образом, исследования в области генетики и геномики применительно к неврологическим заболеваниям представляют в настоящее время интенсивно развивающийся раздел нейронаук, который обещает быть одним из наиболее перспективных в ближайшие годы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Lopez-Bigas N., Blencowe B.J., Ouzounis C.A. Highly consistent patterns for inherited human diseases at the molecular level. *Bioinformatics*. 2005; 22: 269–277.
2. McKusick V.A. Mendelian inheritance in man and its online version, OMIM. *Am. J. Hum. Genet.* 2007; 80: 588–604.
3. Mersyanova I.V., Perepelov A.V., Polyakov A.V. et al. A new variant of Charcot-Marie-Tooth disease type 2 is probably the result of a mutation in the neurofilament-light gene. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 67: 37–46.
4. Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Tanaka H. et al. Refined genetic location of the chromosome 2p-linked progressive muscular dystrophy gene. *Genomics*. 1997; 42: 345–348.
5. Illarioshkin S.N., Tanaka H., Markova E.D. et al. X-linked non-progressive congenital cerebellar hypoplasia: clinical description and mapping to chromosome Xq. *Ann. Neurol.* 1996; 40: 75–83.
6. Rogaev E.I., Sherrington R., Rogaeva E.A. et al. Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature*. 1995; 376: 775–778.
7. Rogaev E.I., Sherrington R., Wu C. et al. Analysis of the 5-prime sequence, genomic structure, and alternative splicing of the presenilin-1 gene (PSEN1) associated with early onset Alzheimer disease. *Genomics*. 1997; 40: 415–424.
8. Gene Tests: www.genetests.org.
9. D'Hulst C., Kooy R.F. Fragile X syndrome: from molecular genetics to therapy. *J. Med. Genet.* 2009; 46: 577–584.
10. Brouwer J.R., Willemsen R., Oostra D.A. Microsatellite repeat instability and neurological disease. *BioEssays*. 2009; 31: 71–83.
11. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: МИА, 2003.
12. Orr H.T., Zoghbi H.Y. Trinucleotide repeat disorders. *Annu. Rev. Neurosci.* 2007; 30: 575–621.
13. Кононова С.К., Сидорова О.Г., Степанова С.К. и др. Этические аспекты пренатальной диагностики поздне манифестирующих наследственных заболеваний с динамическими мутациями в Якутии. *Мед. генетика*. 2010; 9: 10–15.
14. Наследственные болезни в популяциях человека (под ред. Е.К. Гинтера). М.: Медицина. 2002.
15. Pareyson D., Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 654–667.
16. Гинтер Е.К. Медицинская генетика. М.: Медицина. 2003.
17. Rubinshtein D.C. The roles of intracellular protein-degradation pathways in neurodegeneration. *Nature*. 2006; 443: P. 780–786.
18. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. В 2-х т. М.: Мир. 1989.

19. Tsuji S. Genetics of neurodegenerative diseases: insights from high-throughput resequencing. *Hum. Mol. Genet.* 2010; 19 (Rev. Issue 1): R65–R70.
20. Hindorf L.A., Sethupathy P., Junkins H.A. et al. Potential etiology and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106: 9362–9367.
21. [www.genome.gov/gwastudies/](http://www.genome.gov/gwastudies/)
22. Shadrina M., Nikopensus T., Slominsky P. et al. Association study of sporadic Parkinson's disease genetic risk factors in patients from Russia by APEX technology. *Neurosci. Lett.* 2006; 405: 212–216.
23. Zu T., Duvick L.A., Kaytor M.D. et al. Recovery from polyglutamine-induced neurodegeneration in conditional SCA1 transgenic mice. *J. Neurosci.* 2004; 24: 8853–8861.
24. Mollenhauer B., Zhang J. Biochemical premotor biomarkers for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2012; 27: 644–650.
25. Иллариошкин С.Н., Ключников С.А., Брылев Л.В. и др. Превентивная нейропротекция при нейродегенеративных заболеваниях: использование антагонистов глутаматных рецепторов (обзор литературы и собственный опыт). *Неврол. журнал.* 2006; 5: 47–54.
26. Schapira A.H.V. Progress in neuroprotection in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2008; 15 (Suppl. 1): 5–13.
27. Баранов А.Н., Киселев А.В., Баранов В.С. Генная терапия миодистрофии Дюшенна. *Мед. генетика.* 2007; 4: 9–16.
28. Завалишин И.А., Бочков Н.П., Суслина З.А. и др. Генная терапия бокового амиотрофического склероза. *Бюлл. эксперим. биол. мед.* 2008; 4: 467–470.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Гинтер Евгений Константинович**, доктор медицинских наук, академик РАМН, директор ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН

Адрес: 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1

Тел.: (499) 612-86-07

E-mail: [ekginter@mail.ru](mailto:ekginter@mail.ru)

**Иллариошкин Сергей Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и зав. отделом исследований мозга ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН

Адрес: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

Тел.: (495) 490-20-43

E-mail: [sni@neurology.ru](mailto:sni@neurology.ru)