

*Сыромятников Н.Н., Таппахов А.А., Давыдова Т.К.,
Конникова Э.Э., Хабарова Ю.И.*

МУТАЦИЯ H49R ГЕНА SOD1 КАК ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Аннотация. Боковой амиотрофический склероз (БАС) – тяжелое нейродегенеративное заболевание из группы болезней двигательного нейрона (БДН), избирательно поражающее центральные и периферические мотонейроны головного и спинного мозга с очень разнообразной клиникой. Одной из редких форм БАС является прогрессирующая мышечная атрофия (ПМА), которая характеризуется преимущественным поражением периферических мотонейронов и имеет менее агрессивное течение, чем классическая форма БАС. В настоящее время у научного сообщества нет четкого ответа на вопрос, считать ли ПМА отдельной нозологией или формой БАС.

Исследования генетиков показали, что семейные и наследственные формы БАС в большинстве случаев связаны с мутациями SOD1, TARDBP, C9orf72, FUS и др. Также часто удается идентифицировать мутантный ген, ответственный за тот или иной фенотип. Изучение генетических особенностей БДН позволяет лучше понимать их патогенез, поможет разработать новые методы диагностики и лечения.

В статье представляем клинический случай пациента с фенотипом ПМА, ассоциированной с мутацией H49R гена SOD1. Подробно описываются анамнестические, клинические, молекулярно-генетические особенности, также результаты инструментальных методов исследования (электронейромиография, магнитно-резонансная томография) данного случая. Обсуждается вероятная нозологическая самостоятельность ПМА и ее связь с мутацией H49R, упоминаются особенности дифференциальной диагностики с другими заболеваниями со схожей клинической картиной.

Настоящее описание клинического случая дополняет существующие знания о гетерогенности БДН, подчеркивает значение молекулярно-генетического тестирования для прогнозирования течения заболевания.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, прогрессирующая мышечная атрофия, болезнь двигательного нейрона, наследственная форма, мотонейрон, электронейромиография, SOD1, H49R, дифференциальная диагностика, молекулярно-генетическое исследование.

*Syromiatnikov N.N., Tappakhov A.A., Davydova T.K.,
Konnikova E.E., Khabarova Y.I.*

H49R MUTATION OF THE SOD1 GENE AS A CAUSE OF PROGRESSIVE MUSCULAR ATROPHY: A CLINICAL CASE

Abstract. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a severe neurodegenerative disease within the spectrum of motor neuron disorders, selectively targeting central and peripheral motor neurons in the brain and spinal cord, with highly variable clinical manifestations. One rare form of ALS is progressive muscular atrophy (PMA), primarily characterized by the selective involvement of peripheral motor neurons and a slower, less aggressive progression compared to classical ALS. Currently, the scientific community lacks consensus on whether PMA should be classified as a distinct nosological entity or as a subtype of ALS.

Recent advancements in genetic research have identified that familial and hereditary forms of ALS are most frequently linked to mutations in the SOD1, TARDBP, C9orf72, and FUS genes, among others. Moreover, increasing progress in genetic testing now enables the identification of mutant genes responsible for various phenotypes. Understanding the genetic underpinnings of motor neuron diseases is crucial for elucidating their pathogenesis, which may pave the way for the development of novel diagnostic and therapeutic strategies.

This article presents a clinical case involving a patient with a PMA phenotype associated with the H49R mutation in the SOD1 gene. A comprehensive account of the patient's anamnesis, clinical presentation, molecular-genetic findings, as well as results from instrumental investigations, including electromyography and

magnetic resonance imaging, is provided. The article discusses the potential nosological autonomy of PMA and its association with the H49R mutation, referencing current data from both Russian and international studies. Additionally, the article highlights the challenges of differential diagnosis, particularly in distinguishing PMA from other neurodegenerative diseases with similar clinical profiles.

This case contributes to the expanding knowledge of the heterogeneity of motor neuron diseases and underscores the importance of molecular-genetic testing in predicting disease prognosis and guiding patient management.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, progressive muscular atrophy, motor neuron disease, hereditary form, motor neuron, electromyography, SOD1, H49R, differential diagnosis, molecular-genetic research.

Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – тяжелое нейродегенеративное заболевание, избирательно поражающее мотонейроны головного и спинного мозга и характеризующееся развитием парезов и параличей, атрофией скелетных мышц, спастичностью, гиперрефлексией, пирамидными знаками с быстрым темпом прогрессирования и высокой летальностью [1, 2]. Заболевание может развиваться в возрасте от 20 до 80 лет, но чаще проявляется в 40 – 60 лет, а средняя продолжительность жизни пациентов от первых клинических признаков до летального исхода в среднем составляет 3 – 5 лет [1, 2, 3]. По данным мета-анализа, распространенность и заболеваемость БАС в мире составляют 4,42 (95 % ДИ: 3,92 – 4,96) на 100 тыс. нас. и 1,59 (95 % ДИ: 1,39 – 1,81) на 100 тыс. нас. соответственно, причем высокие эпидемиологические показатели определяются в развитых странах [4]. В России эпидемиология БАС изучена в разные годы в отдельных субъектах. Так, в заболеваемость в Москве составила 1,25 на 100 тыс. нас. (2020) [5], в Санкт-Петербурге и Ленинградской области (2007) – 1,0 на 100 тыс. нас. [6], в Республике Башкортостан (2015) – 0,5 на 100 тыс. нас. [7], а в Красноярском крае (2023) – 1,16 на 100 тыс. нас. [8]. В 2008 году в Республике Саха (Якутия) распространенность БАС составляла 2,6 на 100 тыс. населения, а заболеваемость – 1,6 на 100 тыс. нас. [9].

Заболевание отличается клиническим полиморфизмом и клинико-патогенетическим перекрытием между отдельными формами БАС. Прогрессирующая мышечная атрофия (ПМА), сопровождающаяся поражением передних рогов спинного мозга, наряду с первичным боковым склерозом, синдромом «свисающих рук» и синдромом «свисающих ног», в Российской Федерации традиционно относится к формам БАС [2]. Вопрос, является ли ПМА (так же как и другие формы БАС) самостоятельной нозологией или проявлением одного патогенетического процесса, в данное время остается открытым и дискуссионным, хотя некоторыми учеными все формы (включая классический БАС) объединяются в группу болезней двигательного нейрона, подчеркивая самостоятельность каждой из них (БДН) [2, 10]. Если эпидемиология классической формы БАС изучена хорошо, то нельзя подобное сказать о других формах заболевания. Распространенность ПМА изучена только в некоторых странах и составила в Китае 0,29 на 100 тыс. нас. (95 % ДИ: 0,27 – 0,31) [11], в Италии – 0,065–0,634 на 100 тыс. нас. [12]. Считается, что на долю ПМА приходится от 2,5 до 11 % всех случаев БДН [13].

Чаще всего БАС возникает спорадически, и только у 10 % пациентов удастся найти генетическую причину заболевания. Мутация в гене SOD1 является одним из основных причин возникновения наследственных и семейных форм БАС наравне с другими генами (TARDBP, C9orf72, FUS) [14]. Ген кодирует белок супероксиддисмутазу-1, который участвует в детоксикации супероксидных свободных радикалов в клетке. Ген локализован на хромосоме 21q22.1 и состоит из 5 экзонов, кодирующих металлоэнзимы с 153 аминокислотами. Патогенный ген наследуется по аутосомно-доминантному типу [15, 16].

Поскольку в литературе описаны преимущественно случаи мутаций в гене SOD1 с развитием классической формы БАС, считаем интересным описание собственного клинического случая развития прогрессирующей мышечной атрофии у пациента с мутацией в гене SOD1.

Клинический случай

Пациент К., чукча, 63 года, поступил в неврологическое отделение Клиники ЯНЦ КМП с жалобами на выраженную слабость в конечностях с нарушением ходьбы, похудание мышц, снижение массы тела и периодическое поперхивание при приеме пищи.

Анамнез заболевания: первые симптомы болезни начал отмечать в возрасте 53 лет в виде стягиваний и слабости в левой ноге. В течение следующих трех лет слабость в ноге прогрессировала, присоединилось также похудание мышц и снижение массы тела. Обследование пациента было затруднено в связи с его проживанием в отдаленном населенном пункте. На четвертом году болезни присоединилась слабость левой руки, на пятом году болезни – слабость правой ноги и правой руки. Слабость в конечностях сопровождалась выраженным похуданием мышц и потерей массы тела. Пациент для передвижения стал пользоваться тростью. На шестом году болезни пациент консультирован врачом-генетиком и проведены молекулярно-генетические анализы. Проведена прямая ДНК-диагностика на спинобульбарную амиотрофию Кеннеди с применением полимеразной цепной реакции, по результатам которой экспансии числа CAG-повторов в 1-м экзоне гена адрогенного рецептора не выявлено. Также проведено исследование на наличие экзонов 7 генов SMN1, SMN2 методом анализа кривой плавления, делеция экзона 7 в гомозиготном состоянии не зарегистрирована. На 7-м году болезни после перелома правой бедренной кости стал отмечать дальнейшее прогрессирование слабости в конечностях, присоединились периодические затруднения при приеме пищи.

Семейный анамнез: пациент свою мать помнит плохо, она умерла, когда пациент был ребенком; отец с 60 лет часто ложился в больницу, не рассказывал о своей болезни, умер в возрасте 71 года, перед смертью похудел, сильно ослаб. Диагнозов и причины смерти родителей пациент не знает. Сибсов – 6, точно известно, что в живых в настоящее время осталось трое, причина смерти двоих – неизвестна. Известно, что старший брат перед смертью быстро похудел, ослаб и умер в 73 года. Младшая сестра умерла в 55 лет, перед смертью также сильно похудела и ослабла. Самая младшая из сибсов пропала без вести, о ее судьбе ничего неизвестно. Со слов пациента, старший брат отца перед смертью также быстро похудел и сильно ослаб. Сам пациент имеет 6 детей, старшей дочери 35 лет, самой младшей 22 года. У детей в настоящее время признаков мышечной слабости нет.

Анамнез жизни: образование – среднее общее, ранее работал оленеводом, сейчас живет один в сельской местной, по дому помогает старшая сестра. Состоял в браке дважды, оба раза разведен. Алкогольные напитки в настоящее время не употребляет, ранее были эпизоды злоупотребления. Не курит.

Объективный статус пациента. Состояние средней степени тяжести. Рост – 162 см, вес – 40 кг, индекс массы тела – 15,2. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Зев спокоен. Дыхание свободное. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. SpO₂-99 %. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Пульс 97 уд/мин. Артериальное давление 130/80 мм. рт. ст. Аппетит сохранен. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Дефекация регулярная, стул оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Неврологический статус пациента: со стороны черепных нервов отмечается снижение глоточного рефлекса, язык по средней линии, атрофии и фасцикуляций языка нет. Выраженная гипотрофия мышц конечностей и туловища. Рефлексы с бицепса, трицепса, карпорадиальные не вызываются; коленные и ахилловы рефлексы не вызываются. Выявляется глубокий тетрапарез: сила в руках снижена до 3 баллов, в ногах – до 2 баллов. Патологических знаков нет. Координаторные пробы выполняет неуверенно из-за пареза. Множественные фасцикуляции во всех мышцах туловища и конечностей.

Общеклинические анализы крови и мочи без особенностей.

Игольчатая электромиография (ЭМГ) выявила увеличение длительности и амплитуды потенциалов двигательных единиц, а также спонтанную активность в виде потенциалов фасци-

куляций, фибрилляций, позитивных острых волн с дельтовидной мышцы справа, разгибателей пальцев справа, латеральной широкой мышцы бедра слева и передней большеберцовой мышцы слева (табл. 1). Таким образом, у пациента выявлены признаки, свидетельствующие о генерализованном поражении мотонейронов передних рогов спинного мозга.

Таблица 1 – Игольчатая ЭМГ у пациента К.

Параметры	m. deltoideus D	m. extensor digitorum D	m. vastus lateralis S	m. tibialis anterior S.
ПДЕ, длительность	(до 27,8 мс)	(до 22,7 мс)	N (до 13,3 мс)	(до 22,6 мс).
ПДЕ, амплитуда	(до 2836 мкВ)	(до 8304 мкВ)	(до 1565 мкВ)	(до 5753 мкВ)
Спонтанная активность	ПФ	ПФЦ, ПФ, ПОВ	ПФ	ПФЦ, ПФ, ПОВ

Сокращения: ПДЕ – потенциалы двигательных единиц; ПФ – потенциалы фибрилляций; ПФЦ – потенциалы фасцикуляций; ПОВ – позитивные острые волны.

На магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и спинного мозга выявились признаки поражения пирамидного пути, миелопатии не обнаружены (рис. 1).

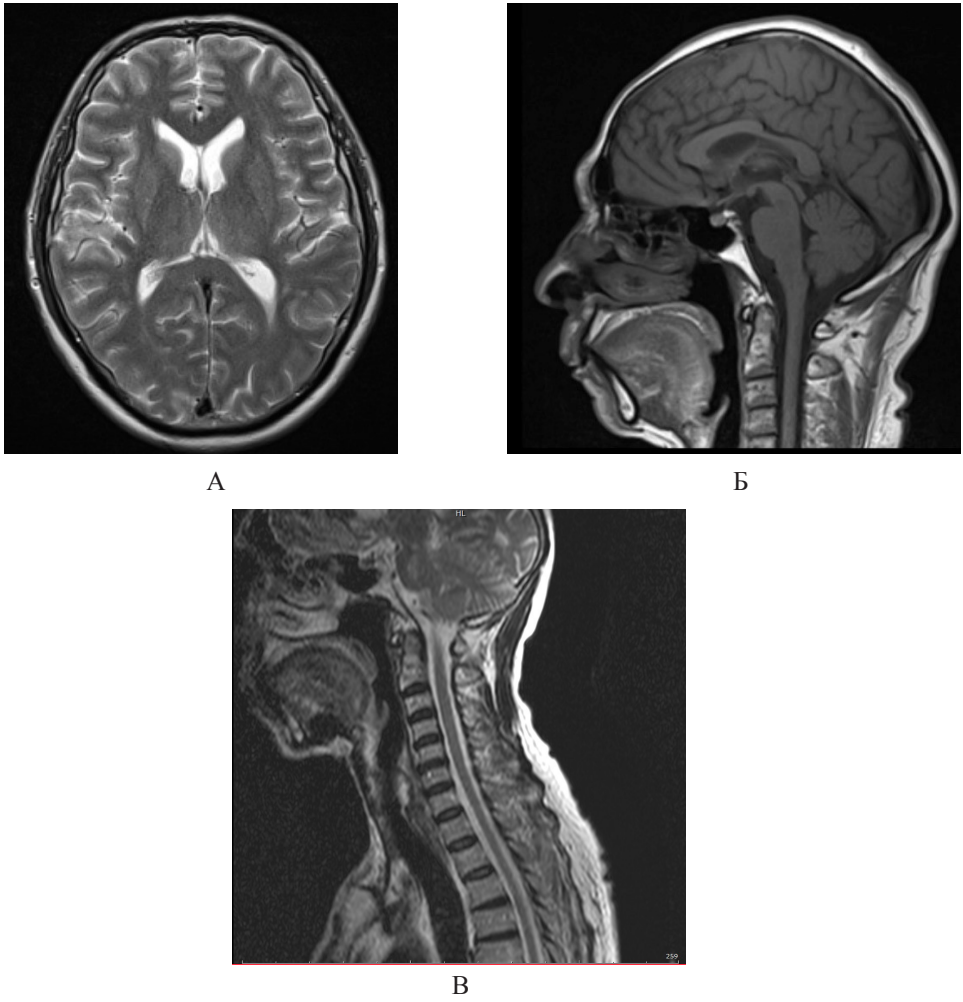


Рис. 1. МРТ пациента К: А) аксиальный срез головного мозга в режиме Т2; Б) сагиттальный срез головного мозга в режиме Т1; В) сагиттальный срез шейного отдела спинного мозга в режиме Т2

Спирография обнаружила умеренное снижение жизненной емкости легких до 2.36 литров. Объем форсированного выдоха за первую секунду в норме. Умеренное нарушение функции вентиляции легких по рестриктивному типу.

Были проведены следующие молекулярно-генетические исследования: поиск экспансии в гене *C9orf72* методами ПЦР и диагностическим секвенированием, анализ копийности генов *SMN1*, *SMN2* и поиск мутации в гене *SOD1* методами ПЦР и диагностическим фрагментарным анализом с использованием анализатора Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer (ThermoFisher Scientific, USA). В результате исследований было обнаружено носительство гетерозиготного генотипа *AG* полиморфизма *rs1568809172* (мутация H49R, с.146A>G) гена *SOD1*, который считается патогенным по данным базы геномной изменчивости и ее связи со здоровьем человека. Экспансии в гене *C9orf72* и делеции 7-го и/или 8-го экзона гена *SMN1* не выявлены.

Обсуждение

У пациента К. клиническая картина заболевания представлена медленно прогрессирующим вялым (периферическим) тетрапарезом без чувствительных и тазовых нарушений. Отсутствие у него признаков поражения центрального мотонейрона не позволяет выставить диагноз «классической» БАС согласно международным Эль-Эскориальным критериям.

По нашему наблюдению, клиническая картина болезни у пациента на первый взгляд имитирует поздний тип спинальной мышечной атрофии (СМА 4 типа) – аутосомно-рецессивного заболевания, обусловленного мутацией в гене *SMN1* и сопровождающегося дегенерацией мотонейронов переднего рога спинного мозга [1, 17]. Если СМА 1-3 типов начинаются в раннем возрасте, то СМА 4 типа (поздний тип) может дебютировать в 3 – 4 десятилетия жизни, иметь медленно прогрессирующий темп и отличаться более доброкачественным прогнозом. Самым важным критерием диагностики является мутация гена *SMN1* [17]. В случае нашего пациента проведенное молекулярно-генетическое исследование не обнаружило делеции 7 гена *SMN1*, что исключает данный диагноз.

Другое заболевание, с которым проводилась дифференциальная диагностика, – это бульбо-спинальная амиотрофия (болезнь Кеннеди) также включена в особую группу non-5q СМА, то есть не связанное с мутацией 5 хромосомы [18]. Болезнь Кеннеди – это сцепленное с X-хромосомой рецессивное нейродегенеративное заболевание, связанное с аномальным патологическим увеличением тринуклеотидных CAG-повторов (обычно до 38 – 68 повторов при норме 11 – 32 повторов) в экзоне 1 гена *AR* (Xq12), кодирующего рецептор андрогенов [18]. Болезнью Кеннеди страдают мужчины, клиническая картина характеризуется наличием симптомов избирательного поражения периферических мотонейронов, а также развитием эндокринных нарушений в виде бесплодия, гинекомастии, сахарного диабета и др. [19]. Отсутствие эндокринных нарушений и предположительно больного сибса женского пола делает диагноз болезни Кеннеди маловероятной, а исключить полностью диагноз бульбоспинальной амиотрофии позволил молекулярно-генетический анализ при обращении к врачу-генетику.

ПМА, по одной из точек зрения, является формой БАС. Эта точка зрения подкрепляется выявлением у пациентов с ПМА признаков поражения центрального мотонейрона путем нейрофизиологических исследований, а также обнаружением на аутопсии пациентов с ПМА признаков поражения и центрального моторного нейрона [20, 21]. Однако существует и альтернативная точка зрения, согласно которой ПМА является самостоятельным заболеванием, поскольку в клинической картине отсутствуют признаки поражения верхних мотонейронов, а у части пациентов признаки поражения центрального мотонейрона не обнаруживаются даже при аутопсии [22]. В поддержку этой теории также свидетельствует генетическая основа болезни, например мутация N139D вызывает только клиническую картину ПМА, тогда как другие мутации имеют фенотип преимущественно классического БАС [10]. Но наличие только признаков периферического паралича не позволяет выставить диагноз БАС согласно критериям El Escorial.

Из-за редкой встречаемости ПМА генетические исследования довольно скудны. В польском исследовании описаны мутации в гене SOD1, которые в 100 % случаев встречаются при ПМА (N139D, N86S, G93C, S105L), также есть мутации, которые у части пациентов сопровождаются клиникой ПМА (K3E, G41S, L126, L144S) [10]. Имеется описание мутации H46R в японской популяции, в которой клиника БАС описана как ПМА (длительно прогрессирующее, преимущественное поражение периферических мотонейронов) [23]. Следовательно, у части пациентов мутации в гене SOD1 могут привести к клинике ПМА.

Таким образом, с учетом наличия в клинической картине только признаков поражения нижнего мотонейрона, медленно прогрессирующего темпа течения, вероятного положительного семейного анамнеза, принимая во внимание обнаружение мутации в гене SOD1 (мутация H49R), пациенту был выставлен диагноз: прогрессирующая мышечная атрофия, ассоциированная с мутацией в гене SOD1.

Имеющиеся скудные данные о родителях и сибсах пациента не дали возможности уточнить семейный анамнез: вероятно, отец, старший брат и младшая сестра имели нервно-мышечное заболевание, т.к. у всех троих развилась мышечная слабость в позднем возрасте, которая привела к обездвиженности и летальному исходу. В настоящий момент не проведено молекулярно-генетическое обследование детей пациента, т.к. они живут в арктическом районе и не имеют возможности приехать в Якутск по различным причинам. Аутосомно-доминантный тип наследования при мутациях в гене SOD1 с высокой вероятностью подтверждает, что выявленная мутация имеет причинный характер.

Заключение

В последние годы генетическое исследование становится неотъемлемой частью диагностики и изучения патогенеза БАС. В данном клиническом случае подчеркивается важность применения молекулярно-генетических методов диагностики в клинической практике для установления точного диагноза.

Сопоставление фенотипа с выявленной мутацией в гене SOD1 имеет большое значение для понимания клинического течения БАС, поскольку определённые мутации могут быть связаны с более медленным прогрессированием заболевания и более благоприятным прогнозом, тогда как другие – с быстрым развитием симптомов и высоким риском ранней летальности. Это позволяет врачам лучше прогнозировать исходы для пациентов и адаптировать терапевтические стратегии в зависимости от генетического профиля.

Дальнейшие исследования в этой области необходимы для расширения знаний о генетических факторах, влияющих на фенотипическое разнообразие БАС.

Литература

1. Захарова М.Н. Боковой амиотрофический склероз / М. Н. Захарова, Л.В. Брылев, И.А. Авдонина [и др.] // Неврология: Национальное руководство: в 2-х т. / под ред. Е. И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – Т. 1. – С. 644 – 646.
2. Бакулин И.С. Боковой амиотрофический склероз: клиническая гетерогенность и подходы к классификации / И. С. Бакулин, И. В. Закройщикова, Н. А. Супонева, М. Н. Захарова // Нервно-мышечные болезни. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 10-20. DOI 10.17650/2222-8721-2017-7-3-10-20. – EDN ZRCGGN
3. Васильев А.В. Методы диагностики и коррекции респираторных нарушений при боковом амиотрофическом склерозе / А.В. Васильев, Д.Д. Елисеева, М.В. Иванова [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 76 – 85.
4. Xu L. Global variation in prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis / L. Xu, T. Liu, L. Liu [et al.] // Journal of Neurology. – 2020. – Vol. 267, No. 4. – P. 944-953. DOI 10.1007/s00415-019-09652-y

5. Brylev L. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Moscow (Russia) / L. Brylev, A. Ataulina, V. Fominykh [et al.] // *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. – 2020. – Vol. 21, No. 5-6. – P. 410-415. DOI 10.1080/21678421.2020.1752252
6. Самошкина О.И. Клинико-эпидемиологические особенности бокового амиотрофического склероза в Санкт-Петербурге и Ленинградской области: специальность 14.00.13: автореф. дис. ... к. мед. наук / Самошкина О.И. – Санкт-Петербург, 2007. – 25 с.
7. Первушина Е.В. Клиническая характеристика бокового амиотрофического склероза в Республике Башкортостан / Е.В. Первушина, К.З. Бахтиярова // *Практическая медицина*. – 2015. – № 5(90). – С. 108 – 110.
8. Ермаков Е.А. Эпидемиология бокового амиотрофического склероза в Красноярском крае / Е. А. Ермаков, Н. В. Исаева // *Нервно-мышечные болезни*. – 2023. – Т. 13, № 4. – С. 20 – 29. – DOI 10.17650/2222-8721-2023-13-4-20-29
9. Давыдова Т.К. Клинико-эпидемиологическая характеристика бокового амиотрофического склероза в Республике Саха (Якутия): специальность 14.01.11 “Нервные болезни”: дис. к. мед. наук / Давыдова Т.К. – Иркутск, 2010. – 136 с.
10. Berdyński M. SOD1 mutations associated with amyotrophic lateral sclerosis analysis of variant severity / M. Berdyński, P. Misztal, K. Safranow [et al.] // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 12, No. 1. – P. 103. DOI 10.1038/s41598-021-03891-8
11. Xu L. Calculation of the prevalence of progressive muscular atrophy among adults in China based on urban medical insurance data from 15 provinces / L. Xu, L. Chen, D. S. Fan [et al.] // *Journal of Pekin University (Health science)*. – 2020. – Vol. 52, No. 3. – P. 521-526. DOI 10.19723/j.issn.1671-167X.2020.03.019
12. Barceló M.A. Estimation of the prevalence and incidence of motor neuron diseases in two Spanish regions: Catalonia and Valencia / M. A. Barceló, Á. Franquet, M. Solans [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, No. 1. – DOI 10.1038/s41598-021-85395-z
13. Liewluck T. Progressive Muscular Atrophy / T. Liewluck, D. S. Saperstein. // *Neurologic Clinics*. – 2015. – Vol. 33, No. 4. – P. 761-773. – DOI 10.1016/j.ncl.2015.07.005
14. Huang M. Variability in SOD1-associated amyotrophic lateral sclerosis: geographic patterns, clinical heterogeneity, molecular alterations, and therapeutic implications / M. Huang, Y. U. Liu, X. Yao [et al.] // *Translational Neurodegeneration*. – 2024. – Vol. 13, No. 1. – P. 28. – DOI 10.1186/s40035-024-00416-x
15. Peggion C. SOD1 in ALS: Taking Stock in Pathogenic Mechanisms and the Role of Glial and Muscle Cells / C. Peggion, V. Scalcon, K. Nies [et al.] // *Antioxidants*. – 2022. – Vol. 11, No. 4. – DOI 10.3390/antiox11040614. – EDN ISXDHG
16. Честков И.В. Система для изучения бокового амиотрофического склероза на основе пациент-специфических индуцированных плюрипотентных стволовых клеток / И.В. Честков, Е.А. Васильева, С.Н. Иллариошкин [и др.] // *Acta Naturae (русскоязычная версия)*. – 2014. – Т. 6, № 1(20). – С. 58 – 65.
17. Шпилюкова, Ю.А. Спинальная мышечная атрофия у взрослых: проблемы ранней диагностики / Ю.А. Шпилюкова, С.Н. Иллариошкин // *Нервно-мышечные болезни*. – 2022. – Т. 12, № 4. – С. 37 – 45. DOI 10.17650/2222-8721-2022-12-4-37-45
18. Pinto W. Adult-onset non-5q proximal spinal muscular atrophy: a comprehensive review/ W. Pinto, P. Souza, B. Badia, [et al.]. // *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. – 2021. – Vol. 79, No. 10. – P. 912 – 923. – DOI 10.1590/0004-282X-ANP-2020-0429
19. Шагина О.А. Экспансия CAG-повтора в экзоне 1 гена AR у больных спинальной амиотрофией / О. А. Шагина, О. Л. Миронович, В. В. Забненкова [и др.] // *Медицинская генетика*. – 2017. – Т. 16, № 9. – С. 31 – 36.
20. Pinto W. Atypical motor neuron disease variants: still a diagnostic challenge in neurology / W. Pinto, R. Debona, P. P. Nunes, [et al.]. // *Revue Neurologique (Paris)*. – 2019. – Vol. 175, No. 4. – P. 221 – 232. – DOI 10.1016/j.neurol.2018.04.016
21. Saberi S. Neuropathology of Amyotrophic Lateral Sclerosis and its variants / S. Saberi, J. E. Stauffer, D. J. Schulte, J. Ravits. // *Neurologic Clinics*. – 2015. – Vol. 33, No. 4. – P. 855 – 876. – DOI 10.1016/j.ncl.2015.07.012
22. Riku Y. Differential motor neuron involvement in progressive muscular atrophy: a comparative study

with amyotrophic lateral sclerosis / Y. Riku, N. Atsuta, M. Yoshida, [et al.]. // *BMJ Open*. – 2014. – Vol. 4, No. 5. – e005213. – Published 2014 May 14. – DOI 10.1136/bmjopen-2014-005213

23. Zou Z. H46R SOD1 mutation is consistently associated with a relatively benign form of amyotrophic lateral sclerosis with slow progression / Z. Y. Zou, M. S. Liu, X. G. Li, L. Y. Cui. // *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. – 2016. – Vol. 17, No. 7–8. – P. 610–613. – DOI 10.1080/21678421.2016.1199698

References

1. Zakharova M, Brylev L, Avdonina I, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. In: Gusev E, Kononov A, Skvortsova V. (eds.) *Neurology: National Guidelines: in 2 volumes*. Vol. 1. Moscow: GEOTAR-Media, 2019: 644–646. (in Russian)

2. Bakulin IS, Zakroyshchikova IV, Suponeva NA, Zakharova MN Amyotrophic lateral sclerosis: clinical heterogeneity and approaches to classification. *Neuromuscular diseases*. 2017; 7(3): 10–20. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-10-20. (in Russian)

3. Vasiliev AV, Eliseeva AV, Ivanova MV, et al. Methods for diagnostics and correction of respiratory disorders in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*, 2018; 12(4): 76–85. (in Russian)

4. Xu L, Liu T, Liu L, et al. Global variation in prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*. 2020; 267 (4): 944–953. DOI: 10.1007/s00415-019-09652-y.

5. Brylev L, Ataulina A, Fominykh V et al. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Moscow (Russia). *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. 2020; 21(5-6): 410-415. DOI: 10.1080/21678421.2020.1752252.

6. Samoshkina OI. Clinical and epidemiological features of amyotrophic lateral sclerosis in St. Petersburg and the Leningrad Region. Summary of Candidate's dissertation (Nervous diseases). St. Petersburg, 2007. (in Russian)

7. Pervushina EV, Bakhtiyarova KZ. Clinical characteristics of amyotrophic lateral sclerosis in the Republic of Bashkortostan. *Practical Medicine*. 2015; 5(90): 108–110. (in Russian)

8. Ermilov EA, Isaeva NV. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Krasnoyarsk Krai. *Neuromuscular Diseases*. 2023; 13(4): 20–29. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-4-20-29.

9. Davydova TK. Clinical and epidemiological characteristics of amyotrophic lateral sclerosis in the Republic of Sakha (Yakutia). Summary of Candidate's dissertation (Nerve Diseases). Irkutsk, 2010. (in Russian)

10. Berdyński M, Misztal P, Safranow K, et al. SOD1 mutations associated with amyotrophic lateral sclerosis analysis of variant severity. *Scientific Reports*. 2022; 12 (1): 103. DOI: 10.1038/s41598-021-03891-8.

11. Xu L, Chen L, Fan D, et al. Calculation of the prevalence of progressive muscular atrophy among adults in China based on urban medical insurance data from 15 provinces. *Journal of Beijing University (Health science)*. 2020; 52(3): 521–526. DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2020.03.019.

12. Barceló M, Franquet A, Solans M, et al. Estimation of the prevalence and incidence of motor neuron diseases in two Spanish regions: Catalonia and Valencia. *Scientific Reports*. 2021; 11(1). DOI: 10.1038/s41598-021-85395-z.

13. Liewluck T, Saperstein D. Progressive Muscular Atrophy. *Neurologic Clinics*. 2015; 33(4): 761–773. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.005.

14. Huang M, Liu U, Yao X, et al. Variability in SOD1-associated amyotrophic lateral sclerosis: geographic patterns, clinical heterogeneity, molecular alterations, and therapeutic implications. *Translational Neurodegeneration*. 2024; 13(1): 28. DOI: 10.1186/s40035-024-00416-x.

15. Peggion C, Scalcon V, Nies K, et al. SOD1 in ALS: Taking Stock in Pathogenic Mechanisms and the Role of Glial and Muscle Cells. *Antioxidants*. 2022; 11(4). DOI 10.3390/antiox11040614.

16. Chestkov IV, Vasilyeva EA, Illarioshkin SN, et al. A system for studying amyotrophic lateral sclerosis based on patient-specific induced pluripotent stem cells. *Acta Naturae*. 2014; 6; 1(20): 58-65. (in Russian)

17. Shpilyukova YuA, Illarioshkin SN. Spinal muscular atrophy in adults: problems of early diagnosis. *Neuromuscular diseases*. 2022; 12(4): 37-45. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-37-45. (in Russian)

18. Pinto W, Souza P, Badia B, et al. Adult-onset non-5q proximal spinal muscular atrophy: a comprehensive review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2021; 79(10): 912-923. DOI 10.1590/0004-282X-ANP-2020-0429.
19. Shchagina OA, Mironovich OL, Zabnenkova VV, et al. Expansion of the CAG repeat in exon 1 of the AR gene in patients with spinal amyotrophy. *Medical Genetics*. 2017; 16(9): 31-36. (in Russian)
20. Pinto W, Debona R, Nunes P, et al. Atypical motor neuron disease variants: still a diagnostic challenge in neurology. *Revue Neurologique (Paris)*. 2019; 175(4): 221-232. DOI: 10.1016/j.neurol.2018.04.016.
21. Saberi S, Stauffer J, Schulte D, Ravits J. Neuropathology of Amyotrophic Lateral Sclerosis and its variants. *Neurologic Clinics*. 2015; 33(4): 855-876. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.012.
22. Riku Y, Atsuta N, Yoshida M, et al. Differential motor neuron involvement in progressive muscular atrophy: a comparative study with amyotrophic lateral sclerosis. *BMJ Open*. 2014; 4(5): e005213. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005213.
23. Zou Z, Liu M, Li ., Cui L. H46R SOD1 mutation is consistently associated with a relatively benign form of amyotrophic lateral sclerosis with slow progression. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. 2016; 17(7-8): 610-613. DOI 10.1080/21678421.2016.1199698.

Сведения об авторах

СЫРОМЯТНИКОВ Николай Николаевич – мл. науч. сотр., врач-невролог ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем». Адрес: 677018, Российская Федерация, г. Якутск, ул. Кулаковского, 6; e-mail: nicholasfrma@yandex.ru

SYROMIATNIKOV Nikolai Nikolaevich – Junior Researcher, neurologist, Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems. Address: 677018, Russian Federation, Yakutsk, ul. Kulakovskogo, 6; e-mail: nicholasfrma@yandex.ru

ТАППАХОВ Алексей Алексеевич – канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии и психиатрии медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»; ст. науч. сотр. Центра нейродегенеративных заболеваний ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем». Адрес: 677000, Российская Федерация, г. Якутск, ул. Белинского, 58; e-mail: dralex89@mail.ru

ТАППАКHOV Aleksey Alekseevich – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Neurology and Psychiatry, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University; Senior Researcher, Center for Neurodegenerative Diseases, Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems. Address: 677000, Russian Federation, Yakutsk, ul. Belinskogo, 58; e-mail: dralex89@mail.ru

ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем». Адрес: 677000, Российская Федерация, г. Якутск, ул. Ярославского, 6/3; e-mail: tanya.davydova.56@inbox.ru

DAVYDOVA Tatiana Kimovna – Cand. Sci. (Medicine), leading researcher of the Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems. Address: 677000, Russian Federation, Yakutsk, ul. Yaroslavskogo, 6/3; e-mail: tanya.davydova.56@inbox.ru

КОННИКОВА Эдилия Эдуардовна – канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии и психиатрии медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова». Адрес: 677000, Российская Федерация, г. Якутск, ул. Белинского, 58; e-mail: edilia@mail.ru

KONNIKOVA Edilia Eduardovna – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Neurology and Psychiatry, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677000, Russian Federation, Yakutsk, ul. Belinskogo, 58; e-mail: edilia@mail.ru

ХАБАРОВА Юлия Ильинична – мл. науч. сотр., заведующий неврологическим отделением ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем». Адрес: 677018, Российская Федерация, г. Якутск, ул. Кулаковского, 6; e-mail: september062007@mail.ru

KHABAROVA Yulia Ilyinichna – Junior Researcher, Head of the Neurology Department, Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems. Address: 677018, Russian Federation, Yakutsk, ul. Kulakovskogo, 6; e-mail: september062007@mail.ru