

Наследственные мышечные дистрофии

Доронин В.Б.¹, Доронина О.Б.²

Hereditary muscular dystrophies

Doronin V.B., Doronina O.B.

¹ НИИ терапии СО РАМН, г. Новосибирск

² Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

© Доронин В.Б., Доронина О.Б.

Точная диагностика наследственных мышечных заболеваний начинает в последние годы внедряться в клиническую практику благодаря достижениям генетики. Открытие генетических дефектов, характерных для разных клинических вариантов мышечных дистрофий, дало возможность создать специфические тест-системы для верификации диагноза. Открытие генных и белковых причин нейромышечной патологии, однако, не исключает первичную клиническую диагностику, которая должна предшествовать генетическому анализу.

Ключевые слова: нейромышечные болезни, дефекты генов, ДНК-диагностика, биопсия мышц.

Precise diagnostic of hereditary muscular diseases begins to change during recent years due to genetic achievements. Genetic defects discoveries typical for different clinical variants of muscular dystrophies give opportunity for creation of specific test-systems to verify the diagnosis. Determination of gene and protein causes of neuromuscular pathology however does not exclude initial clinical diagnostic which cost less and easier to find.

Key words: neuromuscular diseases, gene defects, DNA diagnostics, muscular biopsy.

УДК 616.74-007.17-056.7

Введение

Клиническая практика нейромышечных заболеваний в настоящее время претерпевает огромные изменения, напрямую связанные с недавними молекулярно-генетическими открытиями. Большинство генных находок в области неврологической патологии относятся именно к нейромышечным заболеваниям. Прямым следствием этих открытий является возможность точной диагностики, основанной на ДНК, что дает пациентам четкую прогностическую информацию и позволяет проводить генетическое консультирование по вопросам наследования патологии. Также это способствует созданию скрининговых программ для наиболее раннего распознавания осложнений со стороны сердца или дыхательной системы. К сожалению, в настоящее время многие пациенты не получают доступа к столь точным диагностическим методикам, хотя ситуация и начинает меняться.

Открытие новых генов и белков прокладывает путь для новых открытий в лечении больных нейромышечной патологией. Хотя исследования по лече-

нию этой группы заболеваний пока еще находятся в зачаточном состоянии, уже сейчас очевидно, что точная диагностика, основанная на ДНК, будет иметь решающее значение. Детальный анализ ДНК дает пациенту шанс на точный диагноз, за которым последуют точное прогнозирование, скрининг и генетическое консультирование.

Большинство генов, вызывающих различные мышечные дистрофии, были открыты совсем недавно. Белки, которые играют главную роль в этих заболеваниях, имеют различную функцию. Это говорит о том, что собственно дистрофия мышц может быть конечным результатом различных патогенетических путей. Среди белков, открытых на сегодняшний день, выделяют структурные белки сарколеммы (дистрофин, саркогликаны, дисферлин), ядерные белки оболочки (эмерин, ламин А/С), ферменты (кальпаин, белок, связанный с фукутином), белки саркомеры (миотилин) и белки внеклеточной матрицы (ламинин, коллаген типа б). Для некоторых заболеваний, например для миотонической дистрофии, причиной в большинстве случаев является один ген, и доступен основанный на этом

простой генетический тест. Но для других заболеваний, например для конечностно-поясной мышечной дистрофии, ситуация с тестированием более сложная из-за генетической гетерогенности [4, 37].

Дистрофинопатии. Дистрофин — основной структурный белок мышечной клетки, который находится непосредственно под сарколеммой. Он играет важную роль в стабилизации сарколеммы во время мышечного сокращения. Он связывает расположенный внутри клетки актин с комплексом трансмембранных белков, которые, в свою очередь, связаны с элементами внеклеточного матрикса (главным образом с внеклеточным белком ламинином) [20, 37]. Генетические дефекты дистрофина ассоциированы с двумя фенотипами: миодистрофии Дюшенна и Беккера.

Заболевания наследуются по рецессивному типу, сцепленному с хромосомой X, и обусловлены либо полным отсутствием синтеза, либо синтезом дефектного или функционально нестабильного высокомолекулярного белка — дистрофина, состоящего из 3 685 аминокислот. Отсутствие дистрофина в миофибриллах приводит к дезинтеграции всего дистрофингликопротеинового комплекса, обеспечивающего структурно-функциональную организацию цитоскелета, к утрате устойчивости миофибрилл к циклическим актам сокращения-расслабления, что ведет к их разрывам. Вследствие дестабилизации саркоплазматических мембран нарушается функционирование ионных каналов, что приводит к потере внутриклеточных компонентов и повышению содержания свободного внутриклеточного ионизированного кальция, который обладает некротизирующим влиянием на мышечные волокна и определяет их лизис. Миодистрофии Дюшенна и Беккера являются аллельными вариантами экспрессии единого генетического дефекта в локусе p21 X-хромосомы. Ген является самым большим из известных на сегодняшний день и имеет очень сложную молекулярную организацию; состоит из 79 экзонов. В 60—65% случаев мутация представляет собой делецию гена дистрофина, а в 5—10% — его дупликацию. Встречаются и точковые мутации гена (до 30% случаев). Высокая частота спорадических случаев миодистрофий Дюшенна и Беккера обусловлена чрезвычайно высокой частотой спонтанных мутаций гена, возможно, отчасти из-за его «гигантского» размера.

Миодистрофия Дюшенна — агрессивное заболевание с летальным исходом, поражающее мальчиков. Она связана с резким снижением количества дистрофина в мышцах. В настоящее время нет радикального способа лечения данной патологии, но симптоматическое лечение, в особенности дыхательная поддержка, позволяет улучшить качество жизни и увеличить продолжительность жизни больных.

Миодистрофия Беккера чаще встречается во взрослой неврологической практике, а клинические проявления болезни широко варьируют, что коррелирует с количеством дистрофина. Как правило, пациенты с этой патологией представляют собой конечностно-поясную модель мышечной слабости с наиболее характерным признаком в виде псевдогипертрофии мышц голени. Кардиомиопатия — серьезное осложнение дистрофинопатий, и иногда выраженная дилатационная кардиомиопатия может выступать патогномоничным симптомом.

Диагноз может быть установлен с помощью генетического исследования образца крови, но из-за того, что ген дистрофина очень большой, а большинство тестов работают только с частью гена, в случае отрицательного результата необходимо подтверждение диагноза с помощью биопсии мышц.

Генетическое консультирование семей с X-сцепленной рецессивной патологией имеет важное значение. Носительство гена у женщин может быть определено с помощью полимеразной цепной реакции, но следует иметь в виду, что примерно одна треть случаев дистрофинопатий являются новыми мутациями без предшествующей семейной истории.

При наличии клинического фенотипа миодистрофии Дюшенна у девочек следует в первую очередь исключить наличие X-аутосомных транслокаций или других хромосомных aberrаций с заинтересованностью локуса хромосомы 21, феномена лайонизации — патологической инактивации нормального аллеля гена в X-хромосоме. Кроме того, требуется исключить «чистые» и мозаичные варианты синдрома Шерешевского—Тернера (X-моносомии) и синдрома Морриса (XY). С этой целью проводят цитогенетическое исследование кариотипа.

В лечении дистрофинопатий было предложено несколько методов, например лечение аминогликозидами, моногидратом креатина, циклоспорином, однако клинические исследования, проведенные разными

авторами, не показали достоверного улучшения состояния таких пациентов [8, 9, 39]. Лечение низкими дозами преднизолона продемонстрировало свою эффективность в отношении больных миодистрофией Дюшенна [4, 10, 19, 22]. Объяснить это можно стабилизирующим эффектом, оказываемым преднизолоном на мембраны клеток, а также противовоспалительным действием препарата. Хотя при этом азатиоприн, например, не оказывает значительного эффекта на состояние таких больных [31, 32]. Таким образом, остается неясным, является ли улучшение у больных, принимающих преднизолон, следствием иммуносупрессивного действия препарата.

Конечностно-поясная миодистрофия (КПМД). При этой форме на сегодняшний день обнаружено, по крайней мере, 9 различных генетических дефектов. Гены аутосомно-доминантно наследуемых форм картированы в хромосомных локусах 5q (КПМД 1А), 1q11-q21 (КПМД 1В), 3p25 (КПМД 1С). В развитии КПМД 1А обнаруживается участие гена, ответственного за синтез белка ламина В1 из семейства ядерных ламинов. При форме КПМД 1В предполагается участие изоформ ядерных ламинов А и С. Третья аутосомно-доминантная форма КПМД 1С обусловлена мутациями в гене кавеолина-3, дистрофинассоциированного белка мышечных кавеол. Аутосомно-рецессивные формы КПМД обусловлены дефектами внутриклеточной протеазы — кальпаина-3 (КПМД 2А), а также различных субъединиц трансмембранного саркогликанового комплекса, который входит в состав дистрофингликопротеинового комплекса (остальные формы). Последние называются саркогликанопатиями (по аналогии с дистрофинопатиями). Установлена следующая локализация генов при аутосомно-рецессивных КПМД: 15q15 (КПМД 2А), 2p13 (КПМД 2В), 13q12 (КПМД 2С), 17q12-21 (КПМД 2D), 4q12 (КПМД 2Е) и 5q33-34 (КПМД 2F) [1, 17].

Хотя у пациентов обычно выявляется общий паттерн конечностно-поясной мышечной слабости без вовлечения лицевых мышц, существуют клинические различия. Например, склонность к развитию кардиомиопатии или поражению дыхательных мышц значительно различается при разных формах. Точная диагностика, основанная на ДНК, позволит создать программы прогнозирования контроля за сердечной деятельностью и дыхательной функцией [34, 37].

Наиболее часто проблемы дифференциальной диагностики возникают при разграничении КПМД и миодистрофии Беккера. В самом деле, у многих больных мужского пола, имеющих дистрофию с конечностно-поясными проявлениями, в результате определения сниженного содержания дистрофина устанавливается диагноз болезни Беккера. Дифференциация между этими формами дистрофий очень важна для обеспечения корректного медико-генетического консультирования.

Миодистрофия Эмери—Дрейфуса — относительно просто распознаваемая форма мышечной дистрофии, которую следует заподозрить в случае обнаружения рано возникших контрактур [4]. У пациентов с лицелопатчно-плечевым паттерном мышечной слабости и часто очень тонкими мышцами наблюдаются контрактуры разгибателей шеи, бицепсов и сухожилий длинных сгибателей пальцев. Нарушение сердечной проводимости тоже выступает частым симптомом, что требует наблюдения.

Заболевание наследуется по X-сцепленному рецессивному типу, ген болезни картирован в дистальном участке длинного плеча X-хромосомы в локусе Xq28. Нормальный биохимический продукт гена назван эмерином, который представляет собой обогащенный аминокислотой (серином) белок, состоящий из 254 аминокислот. Эмерин экспрессируется преимущественно в скелетных, гладких мышцах и кардиомиоцитах; ему принадлежит значительная роль в организации клеточного цитоскелета и везикулярного транспорта. В сердечной мышце эмерин обеспечивает межклеточную адгезию и осуществление контактов между кардиомиоцитами.

Типичная мутация представлена делецией гена и приводит к прекращению синтеза эмерина. Обнаружен также аутосомно-доминантный вариант этого заболевания с локализацией гена в локусе 1q11-23 [12, 13, 36].

Лицелопатчно-плечевая миодистрофия — аутосомно-доминантное заболевание, встречающееся во взрослой неврологической практике. В качестве начального симптома у пациентов наиболее часто возникает лицевая мышечная слабость, за которой следует вовлечение перикаспулярных мышц и мышц плеча. Позднее появляется слабость нижних конечностей, особенно малоберцовых мышц, слабость передней грудной стенки. Следует заметить, что распростра-

ние мышечной слабости в основном асимметричное, часто более выраженное с правой стороны. Может наблюдаться изолированная перискапулярная слабость, без вовлечения лица. Тяжесть заболевания варьирует от изолированного симптома крыловидных лопаток до рано начавшейся и быстро прогрессирующей мышечной слабости, которая быстро приводит больного в инвалидное кресло. Заболеванию могут сопутствовать сколиоз, глухота и сосудистая ретинопатия.

Более 10 лет известно, что ген лицелопаточно-плечевой миодистрофии расположен на 4-й хромосоме, но конкретное его расположение оставалось не известным. Интересно, что исследование этой области генома не выявило никаких генов, но обнаружилось искажение (удаление) нормально расположенной некодирующей повторяющейся последовательности ДНК. Было показано, что наличие этого искаженного фрагмента ДНК (названного D4Z4) ассоциировано только с хромосомой 4 и данным заболеванием, что стало основой для генетического теста [4, 28, 41, 43]. Несмотря на то что это не прямой генетический анализ, направленный на поиск конкретного гена, он все-таки является полезным для точной диагностики заболевания.

Окулофарингеальная мышечная дистрофия. Это заболевание обычно наследуется по аутосомно-доминантному типу. Ген картирован в хромосомной области 14q11.2-13. Он кодирует полиаланин, связывающий белок [14]. Большинство случаев, которые не относятся к четкому аутосомно-доминантному типу наследования, должны рассматриваться в рамках митохондриальных миопатий [1, 4]. Дебют болезни обычно наблюдается на четвертом десятилетии жизни, но может быть даже ранее подросткового возраста.

Первоначальными симптомами являются птоз, дисфагия и дисфония, за которыми следует развитие проксимальной мышечной слабости в конечностях и наружная офтальмоплегия. Изредка поражаются все скелетные мышцы, однако гладкая мускулатура и сердечная мышца остаются интактными. У многих больных с окулофарингеальной миодистрофией наряду с миопатическими изменениями на ЭМГ обнаруживают признаки денервационного поражения, которые указывают скорее на нейропатию, нежели невропатию. Концентрация КФК нормальная и лишь изредка повышена. Во всех случаях необходимо исключить глиому мозгового ствола и миастению (проводятся

прозергиновая проба и тест ритмической стимуляции нерва). Изолированный двусторонний частичный птоз может наблюдаться при гипотиреозе. Наличие разорванных красных мышечных волокон при гистологическом анализе мышечных биоптатов свидетельствует о митохондриальной природе миопатии. Птоз может быть устранен с помощью оперативного укорочения мышцы, поднимающей верхнее веко, а выраженность дисфагии уменьшена при миотомии нижнего констриктора.

Миотоническая дистрофия (миотоническая дистрофия 1-го типа [4]) — аутосомно-доминантное мультисистемное заболевание. По тяжести симптомов оно варьирует от тяжелой врожденной миопатии с летальным исходом до болезни с поздним началом в виде катаракты [37]. Миотоническая дистрофия 1-го типа считается наиболее распространенной формой мышечной дистрофии среди европеоидного населения и встречается с частотой 3—5 случаев на 1 млн человек [4].

Нейромышечные симптомы в типичном случае включают лицевую слабость, легкую дистальную миопатию и миотонию. Другие симптомы — катаракта, эндокринные нарушения (сахарный диабет), кардиомиопатия, алопеция, когнитивное снижение, дневная сонливость, нарушение моторики кишечника и слабость дыхательных мышц — встречаются непостоянно. Присутствие одного или нескольких из этих немускульных симптомов в сочетании с типичными мышечными симптомами обычно позволяет поставить диагноз, основываясь на клинических данных. Однако могут возникнуть диагностические трудности, если мышечные симптомы малозаметны. Например, встречались случаи, когда больной до постановки окончательного диагноза попадал в эндокринологическое, кардиологическое или гастроэнтерологическое отделение.

Для миотонической дистрофии характерно возникновение признаков заболевания в более раннем возрасте у последующих поколений. Было показано, что на молекулярном уровне это явление заключено в нестабильном тринуклеотидном повторе в трех главных нетранскрибируемых участках гена в хромосоме 19 [15, 37]. Последние данные заставляют предположить, что этот повтор может оказывать свое токсическое влияние на уровне РНК. Есть предположение, что повторяющиеся последовательности в РНК фор-

мируют патологические ядерные скопления. Такие скопления могут нарушать функции ядерной матрицы, из-за чего нарушается экспрессия других генов. Этот эффект может частично объяснить мультисистемность заболевания.

Диагноз миотонической дистрофии обычно не вызывает затруднений, если иметь в виду перечисленные особенности [27]. Диагноз подтверждается при помощи ДНК-теста, мышечная биопсия при этом обычно не требуется. Подробный сбор семейного анамнеза обычно определяет других больных среди членов семьи. Генетическое консультирование должно проводиться как для аутосомно-доминантного заболевания, хотя возможна и переменная экспрессия. Особенно важно выявить женщин, унаследовавших ген, потому что тяжелая, часто летальная врожденная форма передается детям от матерей. Таким женщинам можно предложить генетическое консультирование и пренатальную диагностику. Пациенты с миотонической дистрофией должны постоянно наблюдаться для своевременного обнаружения поражения других систем. Пока не существует абсолютно эффективных методов лечения, но уже разрабатываются препараты, которые смогут уменьшить отложение патологических РНК [37].

Если генетический тест на миотоническую миопатию оказался отрицательным, то можно предположить у больного недавно открытое заболевание — **проксимальную миотоническую миопатию** [4, 37, 38]. Эта менее распространенная болезнь характеризуется более выраженной проксимальной, чем дистальной миопатией, но может иметь и симптомы, схожие с миотонической миопатией. Мышечная боль может быть заметным симптомом, что позволит заподозрить этот диагноз. Может быть зафиксировано повышение ферментов печени. Генетический дефект, с которым связано это аутосомно-доминантное заболевание, недавно был открыт — это повтор последовательности ЦЦТГ в интроне 1 гена белка zinc finger на хромосоме 3. Как и в случае с миотонической дистрофией, есть мнение, что этот нетранскрибируемый дефект на РНК-уровне приводит к образованию ядерных отложений. Признаки умеренной антиципации зафиксированы у больных с проксимальной миотонической дистрофией, но тяжелые врожденные формы не описаны.

Диагностика нейромышечных заболеваний полноценно вступила в молекулярно-генетическую эру. ДНК-диагностика разработана для многих из этих заболева-

ний и часто устраняет необходимость инвазивных анализов, таких как мышечная или невральная биопсия. Для наследственных нейропатий необходимы нейрофизиологические исследования и эффективный выбор генетических тестов. Мышечная биопсия остается необходимой в конкретных случаях, например при всестороннем обследовании пациентов с конечностно-поясной мышечной дистрофией и некоторыми метаболическими миопатиями. Важно отметить, что если исследование образца крови необходимо для определения большей части генетической патологии, то для анализа митохондриальной ДНК наиболее диагностически значимым остается исследование мышечного биоптата.

Литература

1. *Болезни нервной системы: руководство для врачей: в 2 т. Т. 1 / под ред. Н.Н. Яхно. 4-е изд., перераб. и доп. — М.: Изд-во «Медицина», 2005.*
2. *Вельтищев Ю.Е. Наследственные болезни нервной системы. М.: Медицина, 1998.*
3. *Давиденков С.Н. Наследственные болезни нервной системы. М.: Медгиз, 1932.*
4. *Amato A., Darras B., Greenberg S., et al. Muscle diseases // Continuum. 2006. V. 12, № 3. P. 33—75.*
5. *Arahata K., Ishihara T., Kamakura K. et al. Mosaic expression of dystrophin in symptomatic carriers of Duchenne's muscular dystrophy // N. Engl. J. Med. 1989. V. 320. P. 138—142.*
6. *Arahata K., Ishiura S., Ishiguro T. et al. Immunostaining of skeletal and cardiac muscle surface membrane with antibody against Duchenne muscular dystrophy peptide // Nature. 1988. V. 333. P. 861—863.*
7. *Backman E., Henriksson K.G. Low-dose prednisolone treatment in Duchenne and Becker muscular dystrophy (BMD) // Neuromuscul. Disord. 1995. V. 5. P. 233—241.*
8. *Barton E., Zadel M., Welch E. et al. PTC124 nonsense mutation suppression therapy of Duchenne muscular dystrophy (DMD) [abstract] // Neurology 2005. 54 (suppl. 1). A176.*
9. *Barton-Davis E.R., Cordier L., Shoturma D. et al. Aminoglycoside antibiotics restore dystrophin function to skeletal muscles of mdx mice // J. Clin. Invest. 1999. V. 104. P. 375—381.*
10. *Beenakker E.A., Fock J.M., Van Tol M.J. et al. Intermittent prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy: a randomized controlled trial // Arch. Neurol. 2005. V. 62. P. 128—132.*
11. *Berko B.A., Swift M. X-linked dilated cardiomyopathy // N. Engl. J. Med. 1987. V. 316. P. 1186—1191.*
12. *Bione S., Maestrini E., Rivella S. et al. Identification of a novel X-linked gene responsible for Emery—Dreifuss muscular dystrophy // Nat. Genet. 1994. V. 8. P. 323—327.*
13. *Bonne G., Di Barletta M.R., Varnous S. et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy // Nat. Genet.*

1999. V. 21. P. 285—288.
14. *Brais B., Bouchard J.P., Xie Y.G. et al.* Short GCG expansions in the PABP2 gene cause oculo-pharyngeal muscular dystrophy // *Nat. Genet.* 1998. V. 18. P. 164—167.
 15. *Brook J.D., McCurrach M.E., Harley H.G. et al.* Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member // *Cell.* 1992. V. 68. P. 799—808.
 16. *Brooke M.* A clinician's view of neuromuscular disease. Baltimore: Williams & Wilkins, 1986.
 17. *Bushby K.M.* Diagnostic criteria for the limb-girdle muscular dystrophies: report of the ENMC Consortium on Limb-Girdle Dystrophies // *Neuromuscul. Disord.* 1995. V. 5. P. 71—74.
 18. *Bushby K.M., Gardner-Medwin D.* The clinical, genetic and dystrophin characteristics of Becker muscular dystrophy: I: natural history // *J. Neurol.* 1993. V. 240. P. 98—104.
 19. *Connolly A.M., Schierbecker J., Renna R., Florence J.* High dose weekly oral prednisone improves strength in boys with Duchenne muscular dystrophy // *Neuromuscul. Disord.* 2002. V. 12. P. 917—925.
 20. *Darras B.T.* Molecular genetics of Duchenne and Becker muscular dystrophy // *J. Pediatr.* 1990. V. 117. P. 1—15.
 21. *Darras B.T., Jones H.R.* Diagnosis of neuromuscular disorders in the era of DNA analysis // *Pediatr. Neurol.* 2000. V. 23. P. 289—300.
 22. *Fenichel G.M., Florence J.M., Pestronk A. et al.* Long-term benefit from prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy // *Neurology.* 1991. V. 41. P. 1874—1877.
 23. *Ferlini A., Sewry C., Melis M.A. et al.* X-linked dilated cardiomyopathy and the dystrophin gene // *Neuromuscul. Disord.* 1999. V. 9. P. 339—346.
 24. *Gabellini D., Green M.R., Tupler R.* Inappropriate gene activation in FSHD: a repressor complex binds a chromosomal repeat deleted in dystrophic muscle // *Cell.* 2002. V. 110. P. 339—348.
 25. *Gregorevic P., Chamberlain J.S.* Gene therapy for muscular dystrophy: a review of promising progress // *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2003. V. 3. P. 803—814.
 26. *Griggs R.C., Tawil R., Storvick D. et al.* Genetics of facioscapulohumeral muscular dystrophy: new mutations in sporadic cases. *Neurology* 1993b;43:2369-2372.
 27. *Harper P.S.* Myotonic dystrophy. 2nd edition. London: WB Saunders, 1989.
 28. *Hewitt J.E., Lyle R., Clark L.N. et al.* Analysis of the tandem repeat locus D4Z4 associated with facioscapulohumeral muscular dystrophy // *Hum. Mol. Genet.* 1994. V. 3. P. 1287—1295.
 29. *Hoogerwaard EM, van der Wouw PA, Wilde AA, et al.* Cardiac involvement in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1999;9:347-351.
 30. Jones K, North K. The congenital muscular dystrophies. In: Jones HR, De Vivo DC, Darras BT, eds. Neuromuscular disorders of infancy, childhood, and adolescence: a clinician's approach. Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2003,633.
 31. *Kissel J.T., Burrow K.L., Rammohan K.W., Mendell J.R.* Mononuclear cell analysis of muscle biopsies in prednisone-treated and untreated Duchenne muscular dystrophy. CIDD Study Group // *Neurology.* 1991. V. 41. P. 667—672.
 32. *Kissel J.T., Lynn D.J., Rammohan K.W. et al.* Mononuclear cell analysis of muscle biopsies in prednisone- and azathioprine-treated Duchenne muscular dystrophy // *Neurology.* 1993. V. 43 P. 532—536.
 33. *Kohler J., Rohrig D., Bathke K.D., Koch M.C.* Evaluation of the facioscapulohumeral muscular dystrophy (F5HD1) phenotype in correlation to the concurrence of 4q35 and 10q26 fragments // *Clin. Genet.* 1999. V. 55. P. 88—94.
 34. *Minetti C., Sotgia F., Bruno C. et al.* Mutations in the caveolin-3 gene cause autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy // *Nat. Genet.* 1998. V. 18. P. 365—368.
 35. *Nowak K.J., Davies K.E.* Duchenne muscular dystrophy and dystrophin: pathogenesis and opportunities for treatment // *F.MBO Rep.* 2004. V. 5. P. 872—876.
 36. *Rafaelle Di Bar let ta M., Ricci E., Galluzzi G. et al.* Different mutations in the LMNA gene cause autosomal dominant and autosomal recessive Emery—Dreifuss muscular dystrophy // *Am. J. Hum. Genet.* 2000. V. 66. P. 1407—1412.
 37. *Reilly M., Hanna M.* Genetic neuromuscular disease // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* 2002. № 73. P. 12—21.
 38. *Ricker K., Koch M.C., Lehmann-Horn F. et al.* Proximal myotonic myopathy: clinical features of a multisystem disorder similar to myotonic dystrophy // *Arch. Neurol.* 1995. V. 52. P. 25—31.
 39. *Tarnopolsky M.A., Mahoney D.J., Vajsar J. et al.* Creatine monohydrate enhances strength and body composition in Duchenne muscular dystrophy // *Neurology.* 2004. V. 62. P. 1771—1777.
 40. *Tidball J.G., Spencer M.J.* Skipping to new gene therapies for muscular dystrophy // *Nat. Med.* 2003. V. 9. P. 997—998.
 41. *Van der Maarel S.M., Frants R.R.* The D4Z4 repeat-mediated pathogenesis of facioscapulohumeral muscular dystrophy // *Am. J. Hum. Genet.* 2005. V. 76. P. 375—386.
 42. *Van Deutekom J.C., van Ommen G.J.* Advances in Duchenne muscular dystrophy gene therapy // *Nat. Rev. Genet.* 2003. V. 4. P. 774—783.
 43. *Van Overveld P.G., Lemmers R.J., Sandkuijl L.A. et al.* Hypomethylation of D4Z4 in 4q-linked and non-4q-linked facioscapulohumeral muscular dystrophy // *Nat. Genet.* 2003. V. 35. P. 315—317.

Поступила в редакцию 28.09.2009 г.

Утверждена к печати 15.10.2009 г.

Сведения об авторах

Доронин В.Б., Доронина О.Б.

Наследственные мышечные дистрофии

В.Б. Доронин — клинический ординатор НИИ терапии СО РАМН (г. Новосибирск).

О.Б. Доронина — канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии НГМУ (г. Новосибирск).

Для корреспонденции

Доронин Василий Борисович, тел. 8-923-221-3992, e-mail: carousel@bk.ru