

© ЗАВАДЕНКО Н.Н., ВЛОДАВЕЦ Д.В., 2020

Заваденко Н.Н.¹, Влодавец Д.В.^{1,2}

Л.О. Бадалян и современные достижения в изучении наследственных нервно-мышечных заболеваний

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, Россия;

²Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 125412, Москва, Россия

Наследственные нервно-мышечные заболевания (ННМЗ) — большая гетерогенная группа патологических состояний, характеризующихся мышечной слабостью, мышечными атрофиями, нарушениями статических и локомоторных функций. Научные исследования ННМЗ, проведенные академиком АМН СССР Л.О. Бадаляном и его учениками, положили основу для решения многих вопросов, связанных с диагностикой и лечением этих тяжелых прогрессирующих заболеваний, во многом превосходили современные представления об их патогенетических механизмах, которые в дальнейшем нашли подтверждение при применении современных молекулярно-генетических методов исследования. ННМЗ включают прогрессирующие мышечные дистрофии (ПМД), спинальные амиотрофии, нервные амиотрофии, миопатические синдромы. К наиболее распространенным ПМД относятся дистрофинопатии (ПМД Дюшенна и Беккера), конечностно-поясные ПМД. В статье рассматриваются опыт и достижения в изучении ННМЗ и ПМД академиком Л.О. Бадаляном и его сотрудниками как необходимые предпосылки для создания современных подходов к генетической диагностике этих заболеваний и формирования их генетических регистров, разработки методов этиопатогенетической терапии. Благодаря накопленному опыту и проведенным исследованиям были открыты гены, отвечающие за развитие ННМЗ, детально изучены патогенетические механизмы заболеваний, сопровождающихся гетерогенной клинической картиной. Были накоплены данные для формирования пациентских регистров, определяющих группы, для которых разрабатывается тот или иной препарат. Прогресс в генетических исследованиях позволил идентифицировать более 30 форм конечностно-поясных ПМД. Приводится новая классификация конечностно-поясных форм ПМД, в которой показана их генетическая гетерогенность, учитываются тип наследования, генетический локус мутации, дефектный белок. Перечислены перспективные современные мировые тенденции в разработке методов патогенетической терапии дистрофинопатий и конечностно-поясных форм ПМД.

Ключевые слова: наследственные нервно-мышечные заболевания; прогрессирующие мышечные дистрофии; спинальные амиотрофии; дистрофинопатии; конечностно-поясные прогрессирующие мышечные дистрофии; классификация; диагностика; патогенетическая терапия.

Для цитирования: Заваденко Н.Н., Влодавец Д.В. Л.О. Бадалян и современные достижения в изучении наследственных нервно-мышечных заболеваний. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2020; 1 (1): 64-72. DOI: <https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-01-64-72>

Для корреспонденции: Заваденко Николай Николаевич — докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, 117997. E-mail: zavadenko@mail.ru

Участие авторов:

Заваденко Н.Н. – концепция, написание текста, редактирование.

Влодавец Д.В. – написание текста, редактирование.

Все соавторы – утверждение окончательного варианта рукописи, ответственность за целостность всех частей рукописи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 09.01.2020

Принята к печати: 17.01.2020

Опубликована: 27.03.2020

Nikolay N. Zavadenko¹, Dmitry V. Vlodavets^{1,2}

L.O. Badalyan and current progress in the study of hereditary neuromuscular diseases

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997, Russian Federation;

²Academician Yu. E. Veltichev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 125412, Russian Federation

Hereditary neuromuscular diseases (HNMD) represent a large group of heterogenic morbid conditions, characterized by muscular weakness, muscular atrophies, disturbances of postural control and locomotor functions. Scientific research on HNMD, performed by academician L.O. Badalyan and his followers laid the background for solving many issues, regarding the diagnosis and treatment of these severe, progressive diseases. In many ways, academician L.O. Badalyan and his followers have anticipated the current understanding of pathogenic mechanisms of HNMD, which later were disclosed by means of modern molecular-genetic technologies. HNMD include progressive muscular dystrophies (PMD), spinal muscular atrophies (SMA), hereditary motor and sensory neuropathies, myopathic syndromes. The most prevalent progressive HNMDs are represented by dystrophinopathies (Duchenne PMD and Becker PMD) and limb girdle HNMD. The authors discuss experience and achievements in the studies of HNMDs and PMDs, conducted by academician L.O. Badalyan and his followers, as necessary prerequisites for the creation of modern approaches to genetic diagnostics of the diseases and forming their genetic registries, development of methods of etiopathogenetic therapy. Thanks to the accumulated experience and research there were discovered genes, which determine the HNMD development, pathogenic mechanisms of diseases with heterogenic clinical manifestations were studied. The data were accumulated for the formation of patients' registries, determining groups for which a particular drug is being developed. The progress in genetic research has made it possible to identify more than 30 forms of limb-girdle PMD. A newly published classification of limb-girdle PMD is given, illustrating their genetic heterogeneity, the type of inheritance, the genetic locus of the

mutation and defective protein are now taken into account. The article lists promising current global trends in the development of approaches to pathogenetic therapy of dystrophinopathies and limb-girdle PMD.

Keywords: hereditary neuromuscular diseases; progressive muscular dystrophies (PMD); spinal muscular atrophies (SMA); dystrophinopathies; limb-girdle muscular dystrophies; classification; diagnosis; pathogenetic therapy.

For citation: Zavadenko N.N., Vlodavets D.V. L.O. Badalyan and current progress in the study of hereditary neuromuscular diseases. *Nevrologicheskiy Zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2020; 1(1): 64-72. DOI: <https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-01-64-72>. (In Russian)

For correspondence: Nikolay N. Zavadenko, MD, Ph.D., DSc., Professor, Head of the Academician L.O. Badalyan Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997, Russian Federation. E-mail: zavadenko@mail.ru.

Information about authors:

Zavadenko N.N., <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>

Vlodavets D.V., <https://orcid.org/0000-0003-2635-2752>

Contribution:

Zavadenko N.N. – concept, writing the text, editing.

Vlodavets D.V. – writing the text, editing.

All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: January 9, 2020

Accepted: January 17, 2020

Published: March 30, 2020

Возрождение в нашей стране в 1960-е гг. клинической генетики и ее прогресс неразрывно связаны с именем Левона Оганесовича Бадаляна. В своей книге «Лекции по клинической генетике», изданной в 1974 г., он отмечал: «Развитие клинической генетики требует создания различных специализированных клиник наследственной (наследственной) патологии и подготовки врачей-генетиков. Но помимо этих очень важных положений огромное значение приобретает применение генетических методов в работе практического врача. Логика генетического мышления должна стать необходимым «инструментом» врача любой специальности... Сейчас уже в средней школе учащиеся получают представление об основных положениях генетики, о законах наследования. В медицинском институте эти знания значительно пополняются. На кафедре биологии студенты изучают основные положения законов наследственности и изменчивости, на кафедре микробиологии, биохимии — молекулярные аспекты генетики. На клинических кафедрах имеется возможность осветить роль наследственных факторов в происхождении различных заболеваний. И, наконец, в 1970 г. во 2-м МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова в программу введен курс практических занятий по медицинской генетике, где студенты знакомятся с основными методами клиничко-генетических исследований и основными проблемами клинической генетики. В этом отношении создание специализированных клиник наследственной патологии имеет и педагогическое значение, поскольку в этих клиниках будущие врачи и врачи-ординаторы могут приобрести необходимые практические навыки» [1].

Особым направлением на организованной в 1963 г. под руководством Л.О. Бадаляна кафедре нервных болезней педиатрического факультета 2-го МОЛГМИ (ныне — Российский национальный исследователь-

ский медицинский университет им. Н.И. Пирогова), в структуру которой через некоторое время вошла лаборатория клинической генетики, стало изучение наследственных нервно-мышечных заболеваний (ННМЗ).

ННМЗ представляют собой большую гетерогенную по патогенетическим механизмам группу патологических состояний, характеризующихся мышечной слабостью, мышечными атрофиями, нарушениями статических и локомоторных функций. Проблема ННМЗ является одной из наиболее актуальных в клинической нейрогенетике, что определяется высокой суммарной распространенностью заболеваний данной группы в популяции и, как правило, прогрессирующим течением с формированием тяжелой двигательной инвалидизации пациентов.

В 1974 г. по инициативе Л.О. Бадаляна был организован Всесоюзный центр по изучению ННМЗ, которым он руководил на протяжении 20 лет. Прием пациентов детского и взрослого возраста, а при необходимости — их госпитализация осуществлялись сотрудниками кафедры в Морозовской детской городской клинической больнице и Городской клинической больнице № 63 г. Москвы. В эти клиники обращались за помощью пациенты со всех концов Советского Союза и из-за рубежа, нередко приезжали семьи, в которых болели по несколько родственников. Практически сразу после неврологического осмотра и генеалогического анализа на амбулаторном приеме проводилось электронейромиографическое (ЭНМГ) исследование.

Этот период развития клинической генетики, как нового, бурно растущего междисциплинарного направления Л.О. Бадалян характеризовал как эпоху «половодья фактов» (по выражению П.К. Анохина): «Обобщение их под клиничко-генетическим углом зрения создает возможность для выработки ориги-

нальных концепций» [1]. На основании обследования и динамического изучения большого числа больных ННМЗ и фенокопиями Л.О. Бадалян предложил классифицировать их на следующие группы [2]:

I — первичные прогрессирующие мышечные дистрофии (ПМД);

II — вторичные ПМД: спинальные амиотрофии, невральные амиотрофии;

III — смешанные формы;

IV — миопатические синдромы — фенокопии ПМД: при эндокринных заболеваниях, коллагенозах, нейроинфекциях, новообразованиях, паразитарных заболеваниях, применении лекарственных препаратов, некоторых редких заболеваниях (артрогриппоз, болезнь Марфана и др.).

Важным достижением работы Всесоюзного центра по изучению ННМЗ явилась новая систематизация этой группы заболеваний, которая в дальнейшем была уточнена на основании данных широкого применения ЭНМГ. В частности, были значительно пересмотрены прежние представления, согласно которым первично-мышечные и спинальные формы ННМЗ характеризуются избирательным поражением мышц проксимальных отделов конечностей, а невральные — дистальных. Для постановки клинического диагноза формы ННМЗ были предложены следующие критерии [3]:

- по возрасту первой клинической манифестации: врожденная, раннедетская, детская, юношеская, поздняя формы;

- по локализации мышечного поражения и направлению его распространения: тазовая, тазово-плечевая, плечевая, плече-лицевая, лицевая, глазная, глоточная, дистальная, смешанная, генерализованная;

- по уровню поражения двигательной единицы: первично-мышечный, невральные, переднероговой, смешанный;

- по типу наследования: аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный, и рецессивный, сцепленный с X-хромосомой;

- по характерным морфологическим или биохимическим признакам.

Результатом большого объема клинических и нейрофизиологических исследований стал выход в 1986 г. монографии Л.О. Бадаляна и И.А. Скворцова «Клиническая электронейромиография» [3], в которой была обоснована значимость этого метода для подтверждения диагноза ННМЗ и возможность отказа от биопсии мышц у многих пациентов. «ЭНМГ становится рутинным методом распознавания заболеваний и контроля за эффективностью лечебных мероприятий. В то же время этот метод имеет значение для теоретической неврологии, получения новых данных о структурно-функциональной организации центральной и периферической нервной системы в процессе индивидуального развития, развития теории функциональных систем в клинической неврологии. Этим определяется большое научно-практическое значение ЭНМГ» [3].

Значительный вклад в разработку и внедрение методов клинко-нейрофизиологического обследования пациентов с ННМЗ внес профессор Г.Н. Авакян, много лет возглавлявший лабораторию функциональной диагностики при Всесоюзном центре по изучению ННМЗ. В 1974 г. Г.Н. Авакян успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клинко-электромиографический и электронейрографический анализ ПМД», а в 1985 г. — докторскую диссертацию «Структурно-функциональная характеристика двигательных нарушений при заболеваниях нервной и нервно-мышечной систем». Им впервые была осуществлена оценка двигательных нарушений на основании многоуровневого анализа функционального состояния корковых, подкорковых, стволовых, спинальных структур и нейромоторного аппарата методами регистрации вызванных потенциалов, ЭНМГ и электромиографии, что позволило определять отклонения электрофизиологических показателей, отражающие локализацию, глубину и степень поражения нервной системы.

Значение и место ЭНМГ в диагностике ННМЗ очень велико и сегодня. ЭНМГ широко применяется в большом количестве учреждений в качестве диагностического метода, позволяющего быстро оценить уровень поражения: первично-мышечный, аксональный, спинальный или синаптический.

На основе всестороннего комплексного клинического обследования во Всесоюзном центре по изучению ННМЗ проводилось изучение фенотипического полиморфизма ННМЗ. «Этот полиморфизм заключается в необычайном разнообразии клинических проявлений заболевания, причем нередко — даже в пределах одной семьи. В рамках одной нозологической формы возможно существование многих клинических вариантов — по симптоматике, по течению и даже по типу наследования» [1]. «Клинко-генеалогический анализ позволил уточнить характер наследования некоторых заболеваний и показать, что фенотипически сходные формы патологии могут быть генетически, а следовательно, и патогенетически различными заболеваниями. Результаты сопоставления внутрисемейного сходства и различия в проявлении и течении наследственных болезней дали возможность диагностировать стертые, субклинические формы патологии, а также оценить роль наследственных факторов и среды в формировании отдельных патологических признаков» [4].

Известно, что наиболее распространенными ННМЗ являются псевдогипертрофические X-сцепленные ПМД, прежде всего ПМД Дюшенна. Заболеваемость ПМД Дюшенна составляет 1 на 5000 новорожденных мальчиков, ПМД Беккера — 1 на 20 000 новорожденных мальчиков [5–7].

Во Всесоюзном центре по изучению ННМЗ проведен анализ большого количества семейных и изолированных случаев ПМД Дюшенна, подтвердивший значительный межсемейный и внутрисемейный клинический полиморфизм данного заболевания [8, 9],

который нередко затруднял своевременную постановку диагноза. Причинами ошибочных диагнозов у мальчиков с ПМД Дюшенна нередко служили сопутствующие данному заболеванию гиперферментемия, изменения со стороны сердца, задержка психоречевого развития, контрактуры суставов. Общалось внимание на то, что диагностическим ошибкам способствует недостаточная осведомленность практических врачей-педиатров о проявлениях ПМД, а в некоторых семьях поздняя диагностика приводит к повторным рождением больных детей [9].

Проведен детальный анализ ряда семейных случаев атипичной псевдогипертрофической проксимальной ПМД у пациентов мужского пола, которые отличались от нее более поздним дебютом, а по темпу течения миодистрофического процесса занимали промежуточное положение между ПМД Дюшенна и ПМД Беккера [10–12]. Было сформулировано предположение о том, что все эти клинические варианты детерминируются различными генами или аллелями одного мутантного гена.

В 1986 г. был картирован ген *DMD*, отвечающий за выработку белка дистрофина, мутации которого вызывают заболевание ПМД Дюшенна, после чего были разработаны методы молекулярно-генетической диагностики как самого заболевания, так и его пренатальной диагностики и подтверждения гетерозиготного носительства мутантного гена у женщин в семьях со случаями ПМД Дюшенна. В связи с этим впервые в нашей стране была поставлена задача создания генетического регистра ПМД Дюшенна и разработаны его основные принципы [13]. В качестве обязательных задач регистра определялись:

- профилактическая — выявление семей с отягощенной наследственностью по ПМД Дюшенна;
- терапевтическая — разработка социальных, диспансерных, лечебно-коррекционных мероприятий по помощи больным;
- научная — сбор и анализ данных о частоте заболевания в различных регионах страны, выявление мутагенных факторов, уточнение вопросов патогенеза.

Сегодня эти задачи становятся особенно актуальными в связи с совершенствованием методов генетической диагностики и появлением направленных подходов к терапии ПМД Дюшенна. Установлено, что ПМД Дюшенна (OMIM # 310200) и ее аллельная форма ПМД Беккера (OMIM # 300376) входят в группу дистрофинопатий и связаны с мутациями гена белка дистрофина [14, 15]. Ген дистрофина — один из самых крупных в геноме человека, расположен на X-хромосоме (локус Xp21.2). При дистрофинопатиях выявляются мутации (чаще всего делеции) одного или нескольких экзонов гена, реже точковые мутации или дубликации. Любая из этих мутаций, нарушающая рамку считывания, приводит к тому, что ген не может быть транслирован в белок, что приводит к развитию заболевания. При ПМД Дюшенна содержание дистро-

фина в пораженных мышцах не превышает 3% от нормального, а при ПМД Беккера находится в диапазоне от 3 до 20%.

В 1994 г. опубликованы результаты скрининг-диагностики у больных ПМД Дюшенна для выявления делеций в гене дистрофина, впервые проведенной в России совместно сотрудниками кафедры Л.О. Бадаляна и Медико-генетического научного центра РАМН [16]. Из 92 обследованных мальчиков у 36 были обнаружены делеции. Делеции распределены неравномерно — наиболее часто они встречаются в 2 областях гена, это так называемые «горячие участки»: в середине гена это 45–52 экзоны и в 5' области это 3–19 экзоны. Делеции, затрагивающие по крайней мере 1 экзон в области экзонов 45–52 гена *DMD*, были обнаружены у 24 пациентов, что составляет 67% найденных делеций [16].

Дистрофин — белок, на долю которого в норме приходится около 0,002% массы мышечного белка, но он обеспечивает ряд важных функций, в том числе поддержание стабильности мышц во время движения [14, 15, 17]. Эта стабильность достигается за счет того, что дистрофин соединяет цитоскелет мышечных волокон сарколеммой и опосредованно с окружающим его внеклеточным матриксом. Дистрофин имеет вытянутую форму и одним своим концом крепится к актину, а другим — к мембранному дистрогликановому комплексу, также заякоренному к белку цитоскелета спектрину изнутри и белкам внеклеточного матрикса снаружи клетки. В отсутствие дистрофина комплексы ассоциированных с ним белков теряют свою стабильность. Известно, что в состав костамеров входят два белковых комплекса, вероятно имеющих сходные функции: дистрофин-гликопротеиновый и интегрин-винкулин-талиновый. Повреждения различных звеньев этой сложной и не до конца изученной системы могут приводить к различным формам ПМД [17]. Вероятно, в силу сложного строения данной системы и дублирования белками костамеров функций друг друга даже полное отсутствие экспрессии дистрофина, приводящее к ПМД Дюшенна, не нарушает полностью связь между актино-миозиновыми комплексами, мембраной и внеклеточным матриксом, но значительно ослабляет ее прочность. В результате сарколемма при мышечном сокращении подвергается механическим повреждениям. Потеря ее целостности приводит к некрозу мышечных волокон. В начале заболевания мышечные волокна сохраняют способность к регенерации за счет пула миосателлитов (относящихся к стволовым клеткам), который постепенно истощается, и патологический процесс завершается мышечной дегенерацией и фиброзом [17].

В целенаправленных исследованиях при ПМД Дюшенна не было установлено корреляций между размерами делеции и тяжестью клинических проявлений [17, 18]. Обычно к возникновению заболевания приводит сдвиг рамки считывания в гене дистрофина, вызывающий преждевременную терминацию трансляции

и нонсенс-опосредованный распад мРНК, нонсенс-мутации, а также крупные делеции в участках гена, кодирующие N- и C-концы дистрофина, в результате чего полностью нарушается связывание либо с актином, либо с мембранным комплексом дистрогликанов. При этом в пораженных мышцах практически полностью отсутствует белок дистрофин [17, 18].

Среднего размера делеции в середине гена, не нарушающие рамки считывания, обычно ассоциированы с ПМД Беккера, для которой характерны менее тяжелые симптомы, многие пациенты сохраняют способность к самостоятельному передвижению и в зрелом возрасте [17, 18]. Таким образом, данные современных исследований позволяют по-новому интерпретировать семейные случаи атипичной псевдогипертрофической проксимальной ПМД у пациентов мужского пола, описанные в работах Л.О. Бадаляна и соавт. [10–12].

Еще одной большой и гетерогенной группой НМЗ являются конечностно-поясные формы ПМД (КП-ПМД), ранее рассматривавшиеся в рамках ювенильной формы ПМД Эрба–Рота. Их клинический полиморфизм также подробно изучался Л.О. Бадаляном и соавт. [2, 19, 20]. «Наблюдения показывают, что ПМД является заболеванием преимущественно детского возраста ... Нет оснований называть форму Эрба–Рота ювенильной, т.к. она начинается в детском возрасте. В наших наблюдениях у 66% больных заболевание проявилось в возрасте до 14 лет, причем у большей части первые признаки болезни обнаружались в возрасте от 5 до 10 лет. Мы не можем отметить, что эта форма миопатии может быть оценена прогностически как более благоприятная, чем форма Дюшенна, хотя такое впечатление может сложиться в связи с относительно более частым возникновением первых симптомов болезни при болезни Эрба–Рота в подростковом, юношеском и даже зрелом возрасте. В тех случаях, когда тазово-плечевая миопатия Эрба–Рота возникает в раннем возрасте, течение болезни носит столь же злокачественный характер, как и при миопатии Дюшенна, что, по-видимому, отражает общую закономерность течения патологических процессов в этом возрасте. В целом же клинический полиморфизм этих двух основных форм ПМД может быть столь значительным, что вопросы их дифференциально-диагностического разграничения в определенных случаях представляют собой сложную задачу» [2].

Данные молекулярно-генетических исследований последних лет убедительно подтвердили генетическую гетерогенность КП-ПМД и с новых позиций позволили подойти к их классификации (таблица) [21]. Благодаря прогрессу в генетических исследованиях, к настоящему времени идентифицировано более 30 форм КП-ПМД. Таким образом, существует их широкий спектр с клиническими различиями между подтипами. В 2017 г. пересмотрено определение КП-ПМД, предложена новая классификация их подтипов [21]. После аббревиатуры LGMD (Limb-Girdle Muscular

Dystrophy) необходимо добавлять цифру 1 (что означает аутосомно-доминантный тип наследования) или 2 (аутосомно-рецессивный тип наследования). После цифры приводится буква латинского алфавита, которая указывает на конкретную форму ПМД.

С 1990-х гг. проблема НМЗ стала активно разрабатываться в отделе клинической психоневрологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РСФСР (ныне — НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова), которым руководили ученики Л.О. Бадаляна — сначала профессор И.А. Скворцов, а затем — профессор П.А. Темин. В 2009 г. здесь был создан Детский научно-практический центр нервно-мышечной патологии под руководством канд. мед. наук Д.А. Харламова.

Перед сотрудниками центра были поставлены такие задачи:

- проведение анализа состояния диагностики и лечения нервно-мышечных заболеваний в Российской Федерации;
- разработка новых технологий диагностики, лечения, реабилитации детей с врожденными и приобретенными заболеваниями нервно-мышечной системы;
- координация планирования и проведения научных исследований в области нервно-мышечной патологии с профильными медицинскими учреждениями Российской Федерации;
- оказание специализированной, в том числе высокотехнологической, медицинской помощи детям, страдающими заболеваниями нервно-мышечной системы;
- обучение врачей, работающих в области нервно-мышечной патологии, посредством чтения лекций, издания методических рекомендаций, пособий и других материалов.

С 2014 г. в НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева научное руководство Детским научно-практическим центром нервно-мышечной патологии осуществляет канд. мед. наук старший научный сотрудник Д.В. Володавцев.

Основными диагностическими методами, применяемыми в центре, являются:

- неврологический осмотр, специализированный на выявлении особенностей клинической картины у пациентов с НМЗ и проведение различных моторных шкал;
- определение активности фермента креатининфосфокиназы в биохимическом анализе крови;
- стимуляционная и игольчатая ЭНМГ;
- биопсия мышечной ткани с последующим морфологическим и иммуногистохимическим изучением материала;
- МРТ мышц;
- различные генетические методы диагностики: секвенирование по Сэнгеру, секвенирование нового поколения (NGS), мультиплексная лигазозависимая амплификация (MLPA) и др.

Современная классификация КП-ПМД

Modern classification of limb-girdle progressive muscular dystrophies (PMD)

Аутосомно-доминантные формы конечностно-поясных ПМД Autosomal dominant forms of limb-girdle PMD		
Название Name	Ген / локус Gene / locus	Белок Protein
LGMD D1	<i>DNAJB6</i> / 7q36	DNAJ / HSP40 гомолог, подсемейство В, член 6 DNAJ / HSP40 homolog, subfamily B, member 6 $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$
LGMD D2	<i>TNPO3</i> / 7q32	Транспортин 3 Transportin 3
LGMD D3	<i>HNRPDL</i> / 4q21	Гетерогенный ядерный рибонуклеопротеин D-подобный белок Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D-like protein
LGMD D4	<i>CAPN3</i> / 15q15	Кальпаин-3 Calpain-3
LGMD D5	Bethlem 1 <i>COL6A1</i> / 21q22 <i>COL6A2</i> / 21q22 <i>COL6A3</i> / 2q37	Коллаген 6 субъединицы $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ Subunits of Type 6 Collagen $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$
Аутосомно-рецессивные формы конечностно-поясных форм ПМД Autosomal recessive forms of limb-girdle PMD		
Название Name	Ген / локус Gene / locus	Белок Protein
LGMD R1	<i>CAPN3</i> /15q15	Кальпаин-3 Calpain-3
LGMD R2	<i>DYSF</i> / 2p13	Дисферлин Dysferlin
LGMD R3	<i>SGCA</i> / 17q21	α -Саркогликан α -Sarcoglycan
LGMD R4	<i>SGCB</i> / 4q12	β -Саркогликан β -Sarcoglycan
LGMD R5	<i>SGCG</i> / 13q12	γ - Саркогликан γ -Sarcoglycan
LGMD R6	<i>SGCD</i> / 5q33	δ - Саркогликан δ - Sarcoglycan
LGMD R7	<i>TCAP</i> / 17q12	Телетонин Teletonin
LGMD R8	<i>TRIM32</i> / 9q33	Ген, содержащий трехчастный мотив, 32 Gene containing a three-parts motive, 32
LGMD R9	<i>FKRP</i> / 19q13	Фукутин-связанный протеин Fucutin-bound protein
LGMD R10	<i>TTN</i> / 2q24	Титин Titin
LGMD R11	<i>POMT1</i> / 9q34	О-маннозил-трансфераза 1 O-mannosyl transferase 1
LGMD R12	<i>ANO5</i> / 11p14	Аноктамин 5 Anoctamine 5
LGMD R13	<i>FKTN</i> / 9q31	Фукутин Fucutin
LGMD R14	<i>POMT2</i> / 14q24	О-маннозил-трансфераза 2 O-mannosyl transferase 2
LGMD R15	<i>POMGnT1</i> / 1p32	О-связанная манноза $\beta 1,2$ -N-ацетилглюкозаминилтрансфераза O-linked mannose $\beta 1,2$ -N-acetylglucosaminyl transferase
LGMD R16	<i>DAG1</i> / 3p21	Дистрофин-ассоциированный гликопротеин 1 Dystrophin-associated glycoprotein 1
LGMD R17	<i>PLEC1</i> / 8q24	Плектин 1 Pectin 1
LGMD R18	<i>TRAPPC11</i> / 4q35	Транспортный комплекс белковых частиц, субъединица 11 Subunit 11 of the transport complex of protein particles
LGMD R19	<i>GMPPB</i> / 3p21	Манноза-1-фосфат гуанилтрансфераза бета Mannose-1-phosphate guanyl transferase beta
LGMD R20	<i>ISPD</i> / 7p21	Содержащий изопреноид-синтазный домен Containing isoprenoid synthase domain

Продолжение таблицы см. на стр. 70

Продолжение таблицы со стр. 69

Современная классификация КП-ПМД

Modern classification of limb-girdle progressive muscular dystrophies (PMD)

Аутосомно-рецессивные формы конечностно-поясных форм ПМД Autosomal recessive forms of limb-girdle PMD		
Название Name	Ген / локус Gene / locus	Белок Protein
LGMD R21	<i>POGLUT1</i> / 3q13	Протеин О-глюкозилтрансфераза 1 Protein O-glucosyl transferase 1
LGMD R22	<i>COL6A2</i> / 21q22	Коллаген 6, субъединица α2 α2 Subunit of Type 6 collagen
LGMD R23	<i>LAMA2</i> / 6q22	Ламинин α2 Laminin α2
LGMD R24	<i>POMGNT2</i> / 3p22	Гликозилтрансферазоподобный домен, содержащий белок 2 Glycosyl transferase-like domain containing protein 2
LGMD R25	<i>POPDC1</i> / 6q21	Ген, содержащий Попай-домен Gene containing Popeye domain

С 2014 г. здесь формируется регистр пациентов с ПМД Дюшенна и ПМД Беккера, основными задачами которого является составление полных списков пациентов, обеспечение проведения всем пациентам генетической диагностики [22–24].

При сборе информации о пациентах, которые включаются в базу данных, учитываются следующие показатели:

- возраст пациента;
- возраст пациента в момент постановки диагноза;
- возраст на момент генетического подтверждения;
- все проведенные генетические тесты;
- данные по биопсии мышечной ткани;
- иммуногистохимические маркеры;
- возраст на момент начала гормональной терапии;
- продолжительность приема гормонов;
- возраст пациента на момент потери способности к самостоятельному передвижению;
- возраст на момент смерти;
- тестирование пациента и родителей для определения качества жизни;
- данные о носительстве мутаций у матерей.

На текущий момент эта база данных содержит сведения о 738 пациентах (616 с фенотипом ПМД Дюшенна и 87 с фенотипом ПМД Беккера) [24]. Кроме того, выявлено 35 пациентов с другими КП-ПМД, у которых изначально предполагались ПМД Дюшенна или ПМД Беккера, но эти диагнозы не были подтверждены генетическими методами.

Проведение этим пациентам генетической диагностики организуется в молекулярно-генетических лабораториях по всему миру, в том числе по международными грантам (ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия; Utah Genome Center, Salt Lake City, USA; Centogene AG, Rostok, Germany (Granted by PTC Therapeutics); ООО «Научно-исследовательский Центр Генной Медицины», Москва, Россия; ООО «Геномед»,

Москва, Россия; ООО «Центр Генетики и Репродуктивной Медицины «ГЕНЕТИКО», Москва, Россия; Medical Genetics unit of UNIFE, Ferrara, Italy; ООО «Генотек», Москва, Россия).

Формирование регистра пациентов с дистрофиями имеет значение и в связи с возможностью появления новых методов их лечения. Наиболее перспективные современные мировые тенденции в разработке патогенетической терапии ПМД Дюшенна включают в себя несколько направлений [25–27]:

- применение препарата аталурен, способного работать на уровне сплайсинга пре-мРНК и позволяющего «прочитать» точечные нонсенс-мутации в гене *DMD*;
- применение антисмысловых олигонуклеотидов, работающих по технологии экзон-скиппинга. Такие препараты уже разработаны для экзон-скиппинга 51, 45 и 53 экзонов;
- редактирование генома и, в частности гена *DMD*, по технологии CRISPR/Cas9;
- генная терапия, основанная на внедрении в геном аденоассоциированного вируса (AVV) ДНК микродистрофина и использование вирусного вектора как доставщика в клетку;
- усиление активности работы гена утрофина (белка, выполняющего роль дистрофина в эмбриональном периоде);
- увеличение мышечной массы и силы за счет применения ингибиторов миостатина (например, фоллостатина);
- применение препаратов, противодействующих возникновению и прогрессированию фиброза (например, гивиностата);
- воздействие на хрупкость клеточных мембран миоцитов — разработка новых глюкокортикоидных стероидных препаратов, которые были бы эффективнее, чем применяемые сейчас преднизолон и дефлазакорт (например, вамопролон).

Наличие собственной базы данных о пациентах с ПМД Дюшенна позволило сотрудникам Детского научно-практического центра нервно-мышечной патологии участвовать в большом количестве международных, двойных слепых, рандомизированных клинических исследований и первыми применить новые уникальные препараты для лечения пациентов с нервно-мышечными заболеваниями. Российские пациенты получили ранний доступ к самой современной разрабатываемой в мире терапии ННМЗ, а российские врачи — опыт применения самых передовых препаратов. Так, с 2018 г. сотрудники Детского научно-практического центра нервно-мышечной патологии участвуют в международных клинических исследованиях патогенетической терапии у пациентов со спинальной амиотрофией. В рамках этого проекта впервые в России были применены малые молекулы: ридиплам и бранаплам, а 01.07.2019 осуществлено первое в России введение препарата нусинерсен (торговое название «Спинраза») в рамках программы раннего доступа пациенту со спинальной амиотрофией 1-го типа (болезнь Верднига–Гоффманна) [28, 29].

Исследования по проблеме ННМЗ, проведенные Л.О. Бадаляном и его учениками, положили основу для решения многих вопросов, связанных с диагностикой и лечением этих тяжелых, прогрессирующих заболеваний, во многом предвосхитили представления об их патогенетических механизмах, которые в последние годы нашли подтверждение при применении современных молекулярно-генетических методов.

Для многих форм ННМЗ сегодня разрабатывается этиопатогенетическое лечение, при этом применяются различные терапевтические подходы. Однако предпосылки к этому закладывались в научных исследованиях и достижениях предыдущих поколений неврологов, генетиков, биологов, благодаря которым:

- были открыты гены, отвечающие за развитие заболеваний;
- детально изучены патогенетические механизмы ННМЗ, сопровождающихся столь гетерогенной клинической картиной;
- накоплены опыт и данные для формирования пациентских регистров, определяющих группы, для которых разрабатывается тот или иной препарат,
- для таких исследований была создана финансовая основа (в виде грантов и других источников).

Благодаря этому на современном этапе активно разрабатывается лечение для КП-ПМД, например, кальпаинопатий, дисферлинопатий, коллагенопатий, FKRP-связанной мышечной дистрофии, ламининопатий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадалян Л.О. *Лекции по клинической генетике*. М.; 1974.
2. Бадалян Л.О., ред. *Наследственные болезни нервно-мышечной системы. Прогрессирующие мышечные дистрофии*. М.; 1974.
3. Бадалян Л.О., Скворцов И.А. *Клиническая электронейромиография*. М.: Медицина; 1986.
4. Бадалян Л.О. *Проблемы эволюционной неврологии. Актовая речь*. М.; 1981.
5. Moat S.J., Bradley D.M., Salmon R., Clarke A., Hartley L. Newborn bloodspot screening for Duchenne muscular dystrophy: 21 years experience in Wales (UK). *Eur. J. Hum. Genet.* 2013; 21(10): 1049-53. DOI: <http://doi.org/10.1038/ejhg.2012.301>
6. Mah J.K., Korngut L., Dykeman J., Day L., Pringsheim T., Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.* 2014; 24(6): 482-91. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.03.008>
7. Romitti P.A., Zhu Y., Puzhankara S., James K.A., Nabukera S.K., Zamba G.K., et al. Prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophies in the United States. *Pediatrics.* 2015; 135(3): 513-21. DOI: <http://doi.org/10.1542/peds.2014-2044>
8. Бадалян Л.О., Темин П.А., Заваденко Н.Н., Каменных Л.Н., Никанорова М.Ю. Клинический полиморфизм прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 1987; 87(12): 40-3.
9. Темин П.А., Заваденко Н.Н., Каменных Л.Н., Никанорова М.Ю. Особенности диагностики прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1989; 89(3): 93-6.
10. Бадалян Л.О., Архипов Б.А., Темин П.А., Заваденко Н.Н., Волошина Т.Г. Псевдогипертрофические формы прогрессирующих мышечных дистрофий с дебютом в пубертатном возрасте и злокачественным течением миодистрофического процесса. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1988; 88(3): 61-4.
11. Бадалян Л.О., Темин П.А., Саидбегов Д.Г., Никитин М.В., Архипов Б.А., Заваденко Н.Н. и др. Псевдогипертрофическая проксимальная прогрессирующая мышечная дистрофия с дебютом в подростковом возрасте и злокачественным течением. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1989; 89(3): 113-20.
12. Бадалян Л.О., Темин П.А., Архипов Б.А., Заваденко Н.Н., Боброва К.Ф., Лысов В.Л. Семейные случаи атипичной псевдогипертрофической проксимальной прогрессирующей мышечной дистрофии. *Советская медицина*. 1989; 52(9): 96-100.
13. Бадалян Л.О., Темин П.А., Архипов Б.А., Заваденко Н.Н. Генетический регистр и диспансеризация больных прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна. *Вопросы охраны материнства и детства*. 1988; 33(10): 33-9.
14. Hoffman E.P., Brown R.H., Kunkel L.M. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell.* 1987; 51(6): 919-28. DOI: [http://doi.org/10.1016/0092-8674\(87\)90579-4](http://doi.org/10.1016/0092-8674(87)90579-4)
15. Koenig M., Monaco A.P., Kunkel L.M. The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein. *Cell.* 1988; 53(2): 219-28. DOI: [http://doi.org/10.1016/0092-8674\(88\)90383-2](http://doi.org/10.1016/0092-8674(88)90383-2)
16. Чухрова А.Л., Малыгина Н.А., Поляков А.В., Зайцева С.П., Ситников В.Ф., Дадали Е.Л. и др. Скрининг делеций у больных миодистрофией Дюшенна методом мультиплексной амплификации. *Цитология и генетика*. 1994; 28(4): 80-4.
17. Зотова Е.Д., Решетов Д.А., Жерновков В.Е., Влодавец Д.В., Димитриева Т.В., Дейкин А.В. Анализ фенотипических проявлений делеций в гене дистрофина в контексте эффективности пропуска экзонов как метода терапии наследственных дистрофинопатий. *Вестник РГМУ*. 2016; (3): 23-9.
18. Aartsma-Rus A., Ginjaar I.B., Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *J. Med. Genet.* 2016; 53(3): 145-51. DOI: <http://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103387>
19. Бадалян Л.О., Темин П.А., Заваденко Н.Н., Волошина Т.Г., Крылова Л.Н., Лысов В.Л. Аутосомно-рецессивная форма псевдогипертрофической прогрессирующей мышечной дистрофии у детей. *Вопросы охраны материнства и детства*. 1990; 35(4): 72-5.
20. Бадалян Л.О., Темин П.А., Калинин В.А., Архипов Б.А., Заваденко Н.Н., Волошина Т.Г. и др. Проксимальная миодистрофия с контрактурами и злокачественным течением — вариант болезни Эмери-Дрейфусса? *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1990; 90(3): 52-6.
21. Straub V., Murphy A., Udd B. 229th ENMC international workshop: Limb girdle muscular dystrophies — nomenclature and re-

- formed classification. *Neuromuscul. Disord.* 2018; 28(8): 702-10. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.05.007>
22. Vlodavets D.V., Reshetov D.A., Artemieva S.B., Shulyakova I.V., Shidlovskaya O.A., Monakhova A.V., et al. DMD genetic registry in Russia. *Neuromuscul. Disord.* 2017; 27(Suppl. 2): S128-9. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.06.135>
 23. Vlodavets D.V., Reshetov D.A., Monakhova A.V., Artemieva S.B., Shulyakova I.V., Shidlovskaya O.A., et al. Neuromuscular genetic registry in Russia. *Neuromuscul. Disord.* 2018; 5(Suppl. 1): S320-1. DOI: <http://doi.org/10.3233/JND-189001>
 24. Vlodavets D., Monakhova A., Shidlovskaya O., Shulyakova I., Artemieva S., Melnik E., et al. New advances in the Neuromuscular Diseases Registry in Russia. *Neuromuscul. Disord.* 2019; 29(Suppl. 1): S196. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.06.555>
 25. Chamberlain J.R., Chamberlain J.S. Progress toward gene therapy for Duchenne muscular dystrophy. *Mol. Ther.* 2017; 25(5): 1125-31. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.02.019>
 26. Guiraud S., Davies K.E. Pharmacological advances for treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2017; 34: 36-48. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.coph.2017.04.002>
 27. Davies K.E., Chamberlain J.S. Surrogate gene therapy for muscular dystrophy. *Nat. Med.* 2019; 25(10): 1473-4.
 28. Vlodavets D., Servais L., Baranello G., Day J.W., Deconinck N., Mercuri E., et al. FIREFISH Part 1: Survival, ventilation and swallowing ability in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA) treated with risdiplam (RG7916). *Eur. J. Neurol.* 2019; 26(Suppl. 1): 310-1.
 29. Peters T., Jevtic S., Carr D., Kieloch A., Valentin M.A., Dobrzycka-Ambrozevicz A., et al. Serum Neurofilament Light Chain in Type 1 Spinal Muscular Atrophy: Second Part of a Branaplam Phase II Study. *Neuromuscul. Disord.* 2019; 29(Suppl. 1): S147. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.06.387>
- REFERENCES**
1. Badalyan L.O. *Lectures on Clinical Genetics [Lektsii po klinicheskoy genetike]*. Moscow; 1974. (in Russian)
 2. Badalyan L.O., ed. *Hereditary Neuromuscular Diseases. Progressive Muscular Dystrophies [Nasledstvennye bolezni nervno-myshechnoy sistemy. Progressivnyushchie myshechnye distrofii]*. Moscow; 1974. (in Russian)
 3. Badalyan L.O., Skvortsov I.A. *Clinical Electroneuromyography [Klinicheskaya elektroneyromiografiya]*. Moscow: Meditsina; 1986. (in Russian)
 4. Badalyan L.O. *The Problems of Developmental Neurology. Assembly Speech [Problemy evolyutsionnoy nevrologii. Aktovaya rech']*. Moscow; 1981. (in Russian)
 5. Moat S.J., Bradley D.M., Salmon R., Clarke A., Hartley L. Newborn bloodspot screening for Duchenne muscular dystrophy: 21 years experience in Wales (UK). *Eur. J. Hum. Genet.* 2013; 21(10): 1049-53. DOI: <http://doi.org/10.1038/ejhg.2012.301>
 6. Mah J.K., Korngut L., Dykeman J., Day L., Pringsheim T., Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.* 2014; 24(6): 482-91. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.03.008>
 7. Romitti P.A., Zhu Y., Puzhankara S., James K.A., Nabukera S.K., Zamba G.K., et al. Prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophies in the United States. *Pediatrics.* 2015; 135(3): 513-21. DOI: <http://doi.org/10.1542/peds.2014-2044>
 8. Badalyan L.O., Temin P.A., Zavadenko N.N., Kamennykh L.N., Nikanorova M.Yu. Clinical polymorphism of the progressive Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 1987; 87(12): 40-3. (in Russian)
 9. Temin P.A., Zavadenko N.N., Kamennykh L.N., Nikanorova M.Yu. Diagnostic features of the progressive Duchenne muscular dystrophy. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 1989; 89(3): 93-6. (in Russian)
 10. Badalyan L.O., Arkhipov B.A., Temin P.A., Zavadenko N.N., Voloshina T.G. Pseudohypertrophic forms of progressive muscular dystrophies with the puberty onset and malignant course of myodystrophic process. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 1988; 88(3): 61-4. (in Russian)
 11. Badalyan L.O., Temin P.A., Saidbegov D.G., Nikitin M.V., Arkhipov B.A., Zavadenko N.N., et al. Pseudohypertrophic proximal progressive muscular dystrophy with the puberty onset and malignant course. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 1989; 89(3): 113-20. (in Russian)
 12. Badalyan L.O., Temin P.A., Arkhipov B.A., Zavadenko N.N., Bobrova K.F., Lysov V.L. Family cases of atypical pseudohypertrophic proximal progressive muscular dystrophy. *Sovetskaya meditsina.* 1989; 52(9): 96-100. (in Russian)
 13. Badalyan L.O., Temin P.A., Arkhipov B.A., Zavadenko N.N. Genetic registry and clinical examination of patients with progressive Duchenne muscular dystrophy. *Voprosy okhrany materinstva i detstva.* 1988; 33(10): 33-9. (in Russian)
 14. Hoffman E.P., Brown R.H., Kunkel L.M. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell.* 1987; 51(6): 919-28. DOI: [http://doi.org/10.1016/0092-8674\(87\)90579-4](http://doi.org/10.1016/0092-8674(87)90579-4)
 15. Koenig M., Monaco A.P., Kunkel L.M. The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein. *Cell.* 1988; 53(2): 219-28. DOI: [http://doi.org/10.1016/0092-8674\(88\)90383-2](http://doi.org/10.1016/0092-8674(88)90383-2)
 16. Chukhrova A.L., Malygina N.A., Polyakov A.V., Zaytseva S.P., Sitenkov V.F., Dadali E.L., et al. Deletions screening in patients with Duchenne muscular dystrophy using the method of polymerase chain reaction. *Tsitologiya i genetika.* 1994; 28(4): 80-4. (in Russian)
 17. Zotova E.D., Reshetov D.A., Zhernovkov V.E., Vlodavets D.V., Dimitrieva T.V., Deykin A.V. Analysis of phenotype expressions of deletions in the dystrophin gene in terms of efficiency of exon skipping as a method for treatment of hereditary dystrophinopathies. *Vestnik RGMU.* 2016; (3): 23-9. (in Russian)
 18. Aartsma-Rus A., Ginjaar I.B., Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *J. Med. Genet.* 2016; 53(3): 145-51. DOI: <http://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103387>
 19. Badalyan L.O., Temin P.A., Zavadenko N.N., Voloshina T.G., Krylova L.N., Lysov V.L. Autosomal-recessive form of pseudohypertrophic progressive muscular dystrophy in children. *Voprosy okhrany materinstva i detstva.* 1990; 35(4): 72-5. (in Russian)
 20. Badalyan L.O., Temin P.A., Kalinin V.A., Arkhipov B.A., Zavadenko N.N., Voloshina T.G., et al. Proximal muscular dystrophy with contractures and malignant course – the variant of Emery-Dreifuss disease? *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 1990; 90(3): 52-6. (in Russian)
 21. Straub V., Murphy A., Udd B. 229th ENMC international workshop: Limb girdle muscular dystrophies – nomenclature and reformed classification. *Neuromuscul. Disord.* 2018; 28(8): 702-10. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.05.007>
 22. Vlodavets D.V., Reshetov D.A., Artemieva S.B., Shulyakova I.V., Shidlovskaya O.A., Monakhova A.V., et al. DMD genetic registry in Russia. *Neuromuscul. Disord.* 2017; 27(Suppl. 2): S128-9. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.06.135>
 23. Vlodavets D.V., Reshetov D.A., Monakhova A.V., Artemieva S.B., Shulyakova I.V., Shidlovskaya O.A., et al. Neuromuscular genetic registry in Russia. *Neuromuscul. Disord.* 2018; 5(Suppl. 1): S320-1. DOI: <http://doi.org/10.3233/JND-189001>
 24. Vlodavets D., Monakhova A., Shidlovskaya O., Shulyakova I., Artemieva S., Melnik E., et al. New advances in the Neuromuscular Diseases Registry in Russia. *Neuromuscul. Disord.* 2019; 29(Suppl. 1): S196. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.06.555>
 25. Chamberlain J.R., Chamberlain J.S. Progress toward gene therapy for Duchenne muscular dystrophy. *Mol. Ther.* 2017; 25(5): 1125-31. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.02.019>
 26. Guiraud S., Davies K.E. Pharmacological advances for treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2017; 34: 36-48. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.coph.2017.04.002>
 27. Davies K.E., Chamberlain J.S. Surrogate gene therapy for muscular dystrophy. *Nat. Med.* 2019; 25(10): 1473-4.
 28. Vlodavets D., Servais L., Baranello G., Day J.W., Deconinck N., Mercuri E., et al. FIREFISH Part 1: Survival, ventilation and swallowing ability in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA) treated with risdiplam (RG7916). *Eur. J. Neurol.* 2019; 26(Suppl. 1): 310-1.
 29. Peters T., Jevtic S., Carr D., Kieloch A., Valentin M.A., Dobrzycka-Ambrozevicz A., et al. Serum Neurofilament Light Chain in Type 1 Spinal Muscular Atrophy: Second Part of a Branaplam Phase II Study. *Neuromuscul. Disord.* 2019; 29(Suppl. 1): S147. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.06.387>