

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЧЕЛОВЕКА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ГЕНОМ *NTE*© П.А. Мелентьев¹, О.Е. Агранович², С.В. Саранцева¹¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина;² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пушкин, Санкт-ПетербургДля цитирования: Мелентьев П.А., Агранович О.Е., Саранцева С.В. Заболевания человека, ассоциированные с геном *NTE* // Экологическая генетика. – 2020. – Т. 18. – № 2. – С. 229–242. <https://doi.org/10.17816/ecogen16327>.

Поступила: 04.10.2019

Одобрена: 06.03.2020

Принята: 23.06.2020

✿ Эволюционно консервативный ген *NTE* играет важную роль в поддержании жизнеспособности и функционирования клеток нервной системы, а нарушение его работы приводит к различным патологиям. В работе рассмотрены характерные черты различных болезней, как вызванных ингибированием активности белка *NTE* (OPIDN), так и обусловленных мутациями в гене *NTE*: наследственная спастическая параплегия (форма SPG39), синдромы Boucher – Neuhaüser, Gordon Holmes, Laurence – Moon, Oliver – McFarlane, врожденный амавроз Лебера, чистая мозжечковая атаксия. Обзор обобщает накопленные данные о клинической картине заболеваний человека, ассоциированных с геном *NTE*, представляя их в историческом аспекте медико-биологических исследований, и рассматривает молекулярно-генетические закономерности этиологии этих болезней.

✿ **Ключевые слова:** *NTE*; PNPLA6; hSWS; нейродегенерация; болезни нервной системы; наследственные заболевания; спастическая параплегия; атаксия; органофосфаты.

HUMAN DISEASES ASSOCIATED WITH *NTE* GENE© P.A. Melentev¹, O.E. Agranovich², S.V. Sarantseva¹¹ Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of NRC “Kurchatov Institute”, Gatchina, Russia;² Turner Scientific Research Institute for Children’s Orthopedics, Pushkin, Saint Petersburg, RussiaCite this article as: Melentev PA, Agranovich OE, Sarantseva SV. Human diseases associated with *NTE* gene. *Ecological genetics*. 2020;18(2):229-242. <https://doi.org/10.17816/ecogen16327>.

Received: 04.10.2019

Revised: 06.03.2020

Accepted: 23.06.2020

✿ Evolutionary conserved *NTE* gene is important for survival and functioning of nervous system cells, its dysfunction leads to various pathologies. Here we describe characteristics of different disorders induced by *NTE* protein activity inhibition (OPIDN) or by *NTE* gene mutations: hereditary spastic paraplegia (SPG39), Boucher – Neuhaüser, Gordon Holmes, Laurence – Moon, Oliver – McFarlane syndromes, Leber congenital amaurosis, pure cerebellar ataxia. Current review summarises accumulated data about clinical features of *NTE* associated diseases, presenting them in a historical way of biomedical studies, and observes molecular and genetic causes of these disorders.

✿ **Keywords:** *NTE*; PNPLA6; hSWS; neurodegeneration; nervous system disorders; hereditary diseases; spastic paraplegia; ataxia; organophosphates.

ВВЕДЕНИЕ

Ген *NTE* человека в настоящее время все чаще именуется как *PNPLA6* вследствие наличия паттин-подобного лизофосфолипазного (эстеразного) домена, обнаруженного у соответствующего белка. Существует целое семейство белков *PNPLA*, содержащих такой домен, и у человека обнаружено не менее 8 представителей этого семейства [1]. Весьма редко употребляют другие названия, являющиеся синонимами *PNPLA6*: *hSWS*, *BNHS*, *LNMS*, *OMCS*, *SPG39*, *NTEMND*,

iPLA2delta. Однако исторически, с момента своего открытия, в течение нескольких десятилетий белок (и соответствующий ген) имел название *NTE* (Neuropathy Target Esterase), которое и будет использовано далее. Белок *NTE* является эволюционно консервативным, его ортологи найдены у широкого круга организмов — от бактерий до млекопитающих. Трансмембранный участок, расположенный на N-конце, удерживает белок на мембране эндоплазматического ретикулума, а его длинный C-концевой фрагмент, обращенный в цитоплазму, наряду

с лизофосфолипазной функцией, выполняет функции неканонической регуляторной субъединицы протеинкиназы А. У человека длина канонической изоформы-4 белка составляет 1375 аминокислот, однако подавляющее большинство исследований посвящено более короткой изоформе-2, длина которой 1327 аминокислот. Последняя имеет 3 домена связывания циклических нуклеотидмонофосфатов, которые занимают положения 163-262, 480-573, 597-689, а эстеразный домен имеет положение 933-1099, где нуклеофильный активный сайт представлен Ser₉₆₆, в то время как протоноакцепторные сайты представлены Asp₉₆₀ и Asp₁₀₈₆. Ген *NTE* широко экспрессируется в развивающейся и взрослой нервной системе, но с возрастом его экспрессия ограничена крупными нейронами, например пирамидными клетками гиппокампа и клетками Пуркинье мозжечка [2, 3]. Нокаут одноименного ортолога *NTE* у мышей приводит к гибели эмбрионов на 9-й день из-за дефектов развития плаценты. Особи, несущие лишь одну нормальную аллель *NTE*, жизнеспособны и развиваются нормально, хотя и имеют сниженную на 50 % активность *NTE* [4]. Инактивация экспрессии *NTE* в нейронах мыши ведет к нейродегенерации — гибнут клетки гиппокампа, таламуса, клетки Пуркинье мозжечка [5]. Нарушение функции *NTE* у человека вызывает целый ряд тяжелых ауто-сомно-рецессивных заболеваний с различными клиническими симптомами, такими как гипогонадизм, хориоретинальная дистрофия, пигментный ретинит, атаксия, спастичность.

ОТСРОЧЕННАЯ НЕЙРОПАТИЯ, ВЫЗВАННАЯ ОРГАНИЧЕСКИМИ ФОСФАТАМИ

Первым описанным синдромом, связанным с дисфункцией *NTE*, была отсроченная нейропатия, вызванная органическими фосфатами (OPIDN, organophosphorus compound-induced delayed neuropathy). Специфическая форма паралича поразила десятки тысяч людей, употреблявших во времена сухого закона в США фальсифицированный алкогольный напиток Jamaica Ginger (Jake). Первый признак заболевания в виде боли в мышцах ног, иногда сопровождающейся онемением пальцев, наблюдали через 10–20 дней после употребления напитка. Еще через 7–10 дней подобные проявления наблюдали и в верхних конечностях, но они были менее выраженными. В слу-

чае умеренного течения болезни пациенты могли передвигаться при помощи костылей, в тяжелых случаях больные были прикованы к постели и не были самостоятельными [6]. Слабость в конечностях развивалась в течение периода, продолжающегося до 2 месяцев, в единственном известном самом тяжелом случае все закончилось бульбарным синдромом и смертью. Состояние пациентов со временем улучшалось, мышечная сила в верхних конечностях восстанавливалась быстрее, чем в нижних, но полного выздоровления пациенты не достигали. Гистологический анализ постмортального материала выявил деструкцию мышц конечностей, их замещение соединительной тканью, уменьшение просвета подходящих к ним мелких артерий, ангиогенез. В периферических нервах уменьшалось число аксонов, происходила демиелинизация нервного волокна. В спинном мозге были поражены нижние отделы нисходящего латерального пирамидного тракта, здесь же наблюдался глиоз (разрастание астроцитарной глии) и демиелинизация. Умеренные повреждения были зафиксированы в верхних отделах тонкого пучка Голля (афферентные волокна, идущие от нижних конечностей), но никогда в клиновидном пучке Бурдаха (афферентные волокна, идущие от верхних конечностей). Дегенерация белого вещества (миелинизированных пучков аксонов) наблюдалась только в спинном мозге. Дегенерация серого вещества (тел нервных клеток) обнаруживалась преимущественно в передних рогах спинного мозга, где располагаются мотонейроны, и, в меньшей степени, в боковых рогах, содержащих висцеральные мотонейроны. Течение болезни не зависело от возраста пациентов [7].

Химический анализ фальсификата Jamaica Ginger (Jake) и тестирование смесей на кроликах, собаках, обезьянах, курицах и телятах выявили, что токсическим агентом были фенольные эфиры фосфорной кислоты, а именно триортокрезилфосфат (ТОСР, triorthocresil phosphate), добавляемый бутлегерами в напиток вместо горького имбирного экстракта. Трипаракрезилфосфат не приводил к подобным эффектам, но оказывал токсическое действие, подобное действию фенолов (в частности, крезолов), не влияющее на моторные функции, возникающее, вероятно, вследствие его расщепления в организме до паракрезоло.

После перорального или внутримышечного введения сублетальных доз ТОСР кроликам, равно как и при введении фальсифицированного напитка, первые симптомы проявлялись только через несколько дней. Так, наблюдалась гипертоническая рефлексов, спастическая походка, развивающийся тремор и эмпростотонус (положение тела с согнутым вперед туловищем за счет сокращения мышц), которые прогрессировали и приводили к вялому параличу с нарушенным сердцебиением и ослабленным медленным дыханием, а затем к смерти животного. Малые дозы вызывали эффекты подобного характера, но менее выраженные, и животные через некоторое время восстанавливались.

Впоследствии было установлено, что различные фосфорорганические соединения (ОР, *organophosphates*, органические фосфаты) обладают токсичным действием. Органические эфиры фосфорной кислоты являются компонентами некоторых нервнопаралитических ядов, промышленных химикатов и лекарственных препаратов. С 1970-х гг. органические фосфаты стали широко использоваться в составе инсектицидов [8, 9]. При попадании в организм человека эти вещества вызывают тяжелую нейропатию, симптомы которой могут быть разделены на три стадии: острый холинэргический синдром, умеренный промежуточный синдром и OPIDN [10, 11].

Мишенями фосфорорганических эфиров являются сериновые гидролазы (имеют остаток Ser в активном центре): ацетилхолинэстераза (AChE), бутирилхолинэстераза (BchE, псевдохлинэстераза) и выявленная при помощи радиоактивно-меченого необратимого ингибитора диизопропилфторфосфата (DFP) нейротоксичная эстераза (NTE, *neurotoxic esterase, neuropathy target esterase*) — главный участник патогенеза OPIDN [12, 13].

Фосфорорганические эфиры, такие как мипафокс, диизопропилфторфосфат, хлорофос, дихлофос, ингибируют как NTE, так и AChE, BchE [14, 15]. Нейропатические органические фосфаты, фосфорамидаты, фосфонаты взаимодействуют с активным центром NTE (с гидроксильной группой серина), образуя промежуточный продукт — сложный эфир фосфорной кислоты. Вторая стадия реакции называется «старением NTE», так как этот процесс прогрессирующий и необратимый, — после него нуклеофильные агенты не способны активи-

ровать NTE вновь. В ходе этой реакции отщепляется один из боковых радикалов у атома фосфора. Сульфонилфториды, фосфинаты, карбаматы, тиокарбаматы не являются нейротоксичными; они способны взаимодействовать с NTE и фосфорилировать его, однако не вызывают «старения» последнего, то есть не ведут к ингибированию NTE и развитию OPIDN [2].

Свойство NTE связывать ОР используют для определения ферментативной (эстеразной) активности белка. Активность NTE в белковом лизате может быть определена в ходе реакции гидролиза фенилвалерата (фенилового эфира пентановой кислоты) в присутствии параоксона (не нейротоксичного ОР, который не ингибирует активность NTE, но ингибирует AChE), но в отсутствие мипафокса (нейротоксичного ОР, который ингибирует активность NTE и AChE) [16]. При тестировании различных ОР на нейротоксичность основным модельным объектом долгое время оставалась курица, у которой фенотипические проявления OPIDN весьма сходны с таковыми у человека. После латентной фазы, продолжающейся 8–14 дней после введения раствора ОР в пищевод, развивается быстрая утомляемость, нежелание двигаться, походка становится неуклюжей, в течение следующих 4–5 дней прогрессирует слабость в конечностях, и птицы теряют способность стоять, ахиллов рефлекс ослабляется, развивается гипотония в ногах. В крыльях также постепенно развивается слабость, выраженная в гораздо меньшей степени, чем в ногах. Часто через 3–4 недели после сильного отравления птицы погибают, но летального исхода удается избежать при сокращении дозы ОР.

Гистологические исследования отравленных птиц выявили дезорганизацию миелинового слоя периферических нервов, образование миелиновых глобул, фрагментацию и узловатость аксонов, напоминающих дегенерацию валлерова типа (*Wallerian degeneration*), направленную от первичного места повреждения к дистальным частям аксона. Такие патологические изменения наблюдались не ранее чем через неделю после отравления. В спинном мозге поражен ответственный за моторную функцию вентральный спинномозжечковый путь в нижних отделах (крестцовом, поясничном и грудном) и дорсолатеральный спинномозжечковый путь в шейном отделе. Преимущественная дегенерация

нервных волокон большого диаметра и наибольшей длины, которые состоят из отростков мотонейронов, и патологические изменения, происходящие по большей части в дистальных отделах нейронов, согласовывались с клиническим фенотипом — первоочередным поражением двигательной активности дистальных отделов нижних конечностей. Дегенерация аксонов происходила независимо от демиелинизации, что указывало на токсический эффект ОР как на нейроны, так и на глиальные клетки. Кроме того, в шванновских клетках иногда выявляли липидные капли [17].

Позднее, активность NTE была обнаружена в лимфоцитах курицы [18], человека [19], мыши [20], что значительно упрощает скрининг ОР на токсичность.

Действие нейротоксичных органических фосфатов, помимо необратимого ингибирования NTE, ведет к нарушениям кальциевого гомеостаза, что, в свою очередь, приводит к активации протеазы CANP (calcium-induced neutral protease), расщепляющей белки в синаптических окончаниях аксонов [21, 22]. Исследование тканей куриц, подвергнутых воздействию органических фосфатов, выявило увеличенное содержание мРНК кальций/кальмодулин-зависимой киназы II (Ca^{2+} /CaMKII) в мозжечке и спинном мозге. В этих же тканях наблюдалось атипичное фосфорилирование белков цитоскелета. Так, была предложена гипотеза об участии Ca^{2+} /CaMKII в патогенезе OPIDN [23]. Однако стоит заметить, что исследования в другой лаборатории не подтвердили это предположение [15].

Таким образом, благодаря исследованиям OPIDN, была выявлена роль NTE в развитии нейропатии у млекопитающих и птиц, подробно описаны патологические последствия интоксикации, найден широкий спектр нейротоксичных ОР — ингибиторов NTE, предложен метод измерения активности NTE, обнаружена активность NTE в нервной и лимфоидной ткани у млекопитающих и птиц.

НАСЛЕДСТВЕННАЯ СПАСТИЧЕСКАЯ ПАРАПЛЕГИЯ

Дисфункция NTE может быть вызвана не только ингибированием токсичными органическими фосфатами, но и мутациями в соответствующем гене, как это происходит при одной из форм наследственной спастической параплегии (НСП, hereditary spastic paraplegia, HSP).

Наследственная спастическая параплегия — синдром, объединяющий группу заболеваний человека, характеризующихся прогрессирующим спастическим (спазматическим) парапарезом (параличом пары конечностей). Основной характерной особенностью параплегии является именно преимущественное поражение нижних конечностей, что отличает это заболевание от атаксии, при которой нарушается координация в обеих парах конечностей [24]. Частота заболевания оценивается как 1,8–9,8 случаев на 100 000 человек [25].

Первые случаи подобного заболевания были описаны в 1876 г., а термин «спастическая параплегия» впервые в 1880 г. применил немецкий врач Адольф Штрюмпель (Adolf Strümpell), описав несколько случаев «чистого» спастического паралича [26, 27]. Заболевание прогрессирует с возрастом, начинается со слабости нижних конечностей. Пациенты жалуются на «одеревенелость», ощущение неустойчивости и «зыбкости» в ногах, особенно при подъеме по лестнице, а также на онемение пальцев ног. Важной отличительной чертой патогенеза является спастическая походка, вызванная повышением тонуса мышц. Больной передвигается мелкими шагами, с трудом отрывает ноги от пола, при совершении шага описывает полукруг ногой [28–30].

При исследовании материала после аутопсии выявляли дегенерацию дистальной части аксонов длинных миелинизированных волокон в латеральных кортикоспинальных (пирамидных) трактах, причем эта дегенерация расширялась от шейного отдела спинного мозга к поясничному отделу. Кроме того, наблюдали патологические изменения в переднем кортикоспинальном тракте, пучке Голля. В головном мозге изменений не наблюдалось [31]. Восходящие чувствительные волокна могут быть поражены в верхних отделах спинного мозга [32]. Любопытно, что в некоторых случаях пациенты-родственники с различными клиническими проявлениями имели сходный профиль нейродегенерации, отличалась лишь интенсивность патологических изменений в разных участках центральной нервной системы [33]. По многим наблюдениям, спастическая параплегия не влияет на продолжительность жизни. Умирают такие больные по разным другим причинам, и поэтому гистологические исследования мозга у таких паци-

ентов не проводят или результаты не публикуют. Почти за 100 лет изучения заболевания, к 1974 г., было описано всего 11 случаев, у которых была исследована патоморфология нервной системы. Накопленные данные из разных публикаций свидетельствовали о поражении нейронов с длинными отростками в первую очередь в кортикоспинальном (пирамидном) тракте [34].

Предположение о механизме возникновения патологии впервые выдвинул Гринфилд в 1954 г. Он заключил, что нейродегенерация может быть вызвана недостаточностью некоего фермента — вероятно, эстеразы [34, 35]. К этому моменту хорошо были известны случаи нейропатии OPIDN, клинические проявления которой очень походят на патогенез наследственной спастической параплегии.

На сегодняшний день известно более 55 генов, ассоциированных с наследственной спастической параплегией, что обуславливает гетерогенность случаев, описываемую с ранних этапов исследования этого заболевания. Классификация форм спастической параплегии была разделена на 74 основных (SPG1-74, от: spastic paraplegia gene) и 23 «неклассифицированных» НСП-ассоциированных типа; большинство форм являются моногенными заболеваниями, но в некоторых локусах, сцепленных с НСП, гены пока не были обнаружены. Мутации в генах приводят к нарушению различных клеточных процессов: аксонального транспорта, миелинизации, роста отростков нервных клеток, везикулярного транспорта, внутриклеточной сигнализации, работы митохондрий, метаболизма липидов, репарации ДНК [25].

Таким образом, первичные нарушения различных процессов поддержания жизнедеятельности и функционирования клеток нервной системы, вызванные мутациями в разных генах, приводят к сходному клиническому фенотипу, проявляющемуся в виде НСП. К подобным последствиям приводят и мутации в гене *NTE*, способствуя развитию одной из форм НСП — SPG39.

Так, в 2008 г. были изучены две семьи, представители которых страдали заболеванием моторных нейронов, имели симптоматику как в случае OPIDN или синдрома Троера (форма НСП SPG20, вызванная мутациями в гене спартина), прогрессирующую спастическую слабость нижних конечностей. Однако при синдроме Троера кро-

ме прогрессирующей спастической параплегии и атрофии дистальных мышц наблюдается задержка развития, нарушение когнитивных функций, эмоциональная лабильность, отклонения в строении скелета, атаксия, дизартрия, дисфагия, что не было отмечено у описываемых пациентов.

Электрофизиологические исследования подтвердили моторную нейропатию нижних и верхних конечностей. Магнитно-резонансная томография (МРТ) выявила атрофию спинного мозга в грудном отделе. Заболевание наследовалось как аутосомно-рецессивный признак. Одна из изученных семей была представителем евреев-ашкенази, то есть изученные больные характеризовались высоким коэффициентом инбридинга. Пациенты из этой семьи были гомозиготными по миссенс-мутации *c.[3034G/A]* гена *NTE* (приводящей к замене Met1012Val). Больные из другой исследованной европейской семьи являлись гетерозиготными компаундами, несущими две мутации в гене *NTE*: *c.[2669G/A]* (приводящей к замене Arg890His) и *c.[2946_2947insCAGC]* (приводящей к сдвигу рамки считывания и образованию укороченного белка с измененной последовательностью после аминокислоты в позиции 1019). Все обнаруженные мутации затрагивают эстеразный домен, который лежит в пределах участка белка *NTE* с 727-й до 1216-й аминокислоты. 105 исследованных здоровых человек контрольной группы не имели ни одной из выявленных мутаций [36].

Первые признаки заболевания появлялись в детском возрасте до 7 лет в виде слабых, медленно прогрессирующих нарушений походки. Усиливающаяся слабость и атрофия рук развивались в возрасте от 12 до 21 года. У пациентов не было замечено нарушений когнитивных функций. Значительная слабость была обусловлена мышечной атрофией, которая наблюдалась в дистальных отделах как верхних, так и нижних конечностей. Один пациент в возрасте 82 лет был неспособен к ходьбе из-за слабости и сильной мышечной спастичности верхних и нижних конечностей. Вторым пациентом (38 лет) имел спастическую походку. Третий пациент (38 лет), как и четвертый (48 лет), могли самостоятельно передвигаться с тростью, хотя имели выраженный спастический паразез [37].

Таким образом, мутации в гене *NTE*, наряду с мутациями в некоторых других генах, ведут к на-

рушению различных клеточных функций, угнетая жизнедеятельность сходных клеток нервной системы, что, в результате, проявляется в виде НСП. Сходной чертой патогенеза различных форм НСП является моторная нейропатия пирамидных трактов. Таким образом, различные иницирующие механизмы ведут к общему фенотипу НСП, который может быть дополнен некоторыми другими специфическими для каждой формы признаками. Молекулярные механизмы, вызывающие дефектную работу NTE (в случае мутации или инактивации органическими фосфатами), ведут к отмиранию центральных или периферических моторных нейронов или их аксонов, то есть к нейродегенерации.

СИНДРОМЫ BOUCHER – NEUHAÜSER И GORDON HOLMES

Здесь и далее синдромы будут названы принятыми англоязычными именами вследствие отсутствия их перевода в русскоязычной литературе.

В 2014 г. было обнаружено, что с мутациями в гене *NTE* связаны еще два заболевания: синдромы Boucher – Neuhaüser и Gordon Holmes. Были изучены результаты экзомного секвенирования у двух больных синдромом Boucher – Neuhaüser и одного пациента с синдромом Gordon Holmes и выявлены мутации в гене *NTE*. Анализ родословных показал аутосомно-рецессивный тип наследования. Один пациент был носителем гомозиготной миссенс-мутации *c.[3173C>T]*, что приводило к замене Thr1058Ile. Второй пациент являлся носителем гетерозиготного компаунда, имея мутацию *c.[2212–1G>C]*, приводящую к пропуску 20-го экзона, сдвигу рамки считывания и изменению последовательности белка p.[Val738Glnfs*98], а также миссенс-мутацию *c.[3328G>A]*, приводящую к замене p.[Val1110Met]. Третий пациент, страдающий синдромом Gordon Holmes, был носителем гетерозиготного компаунда *c.[3084_3085insGCCA]/[4084C>G]*, что вело к синтезу дефектных белков p.[Arg1031Glnfs*38]/[Arg1362Gly]. Также с помощью метода секвенирования по Сэнгеру была изучена последовательность гена *NTE* у 4 пациентов из других семей с синдромом Boucher – Neuhaüser, и выявлены другие мутации: *c.[3134C>T]/[3365C>T]*, p.[Ser1045Leu]/[Pro1122Leu] и *c.[1732G>T]/[3197T>C]*,

p.[Gly578Trp];[Phe1066Ser]. Добавим, что позднее были описаны новые случаи синдрома, которые также характеризовались мутациями в гене *NTE*: *c.[2944_2947dub]/[3932G>A]*, p.[Leu983fs*86]/[Arg1311Gln]. Кроме того, были изучены экзомы 538 пациентов с различными нейродегенеративными заболеваниями, но не с вышеописанными синдромами: 67 человек с ранней атаксией, начинающейся в возрасте ранее 30 лет, 144 — со «сложными» формами наследственной спастической параплегии и 192 — с «чистыми» формами НСП, 135 человек с рецессивной формой болезни Шарко – Мари – Тута (Charcot – Marie – Tooth disease type 2). Такой анализ данных экзомного секвенирования выявил, что один пациент со спастической атаксией несет гетерозиготный компаунд по мутациям в гене *NTE* *c.[3084_3085insGCCA]/[3299T>G]*, приводящим к синтезу дефектных белков p.[Arg1031Glnfs*38]/[Val1100Gly]. Еще один пациент с НСП также имел гетерозиготный компаунд, но по мутациям *c.[787G>A]/[2519G>A]* в гене *NTE*, что вело к заменам p.[Val263Ile]/[Gly840Glu]. Мутировавшие локусы оказались высоко консервативными у разных видов (от дрожжей до млекопитающих) и затрагивали либо эстеразный домен NTE, либо домены взаимодействия с циклическими нуклеотидмонофосфатами, либо прилежащие к ним участки. Обнаруженные мутантные аллели отсутствовали или имели очень низкую частоту в базах данных GEM.app (2175 экзотов), dbSNP137 и NHLBI ESP (6500 экзотов). В контрольной группе из 1637 пациентов с нейродегенеративными болезнями при исключении всех вышеперечисленных заболеваний не было выявлено гомозигот или гетерозиготных компаундов по мутациям в гене *NTE* (по результатам анализа экзомного секвенирования ДНК). Таким образом, выяснилось, что мутации в гене *NTE* могут приводить к различным наследственным заболеваниям [38].

Синдром Boucher – Neuhaüser, по-видимому, может быть вызван исключительно мутациями в гене *NTE* [39, 40]. Это моногенное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, сочетает в себе триаду симптомов: спинномозжечковую атаксию (расстройство координации движений), гипогонадотропный гипогонадизм (снижение уровня гормонов гипоталамо-гипофизарной си-

стемы — лютеинизирующего и фолликулостимулирующего, что ведет к падению уровня половых гормонов, снижению гаметогенеза, проявляется в подростковом возрасте в виде задержки полового развития) и хориоретинальную дистрофию (необратимые дегенеративные изменения в хориокапиллярном слое сосудистой оболочки глаза, затрагивающие пигментный слой сетчатки и мембрану Бруха, что ведет к ухудшению зрения) [41–43].

К настоящему времени в литературе описано 40 случаев синдрома Boucher–Neuhaüser. Манифестируют симптомы в разном возрасте: от первого года жизни до 40 лет, при этом первым проявляющимся симптомом может быть один из вышеописанной триады: либо атаксия, либо ухудшение зрения, либо задержка полового развития. Как правило, один из них обязательно проявляется до 15-го года жизни. У пациентов атаксия проявляется в виде нарушений координации движений как верхних, так и нижних конечностей; развивается дизартрия (нарушение речи). У значительной доли пациентов клинический фенотип свидетельствовал о вовлеченности пирамидного пути в патогенез заболевания. У некоторых пациентов могут быть обнаружены небольшие нарушения когнитивных функций (снижение внимания, ухудшение оперативной и краткосрочной памяти). Исследование пациентов с помощью МРТ, проведенное в некоторых случаях, выявляет атрофию в мозжечке (как в полушариях, так и в черве), усиленный сигнал в области ствола мозга на T2-взвешенных изображениях. Зрительные дефекты, встречающиеся у всех пациентов, выражаются в следующих признаках: парацентральная скотома (слепой участок в поле зрения рядом с точкой фиксации взгляда), снижение остроты зрения. У всех пациентов описаны моторные нарушения глаза: нистагм (частое колебательное движение глаз), нарушение вестибулоокулярного рефлекса (фиксация взгляда на предмете при повороте головы). Анализ крови выявляет значительное снижение уровня тестостерона, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Половые органы пациентов недоразвиты. Больные оказываются бесплодны, но своевременная гормональная терапия восстанавливает фертильность [39, 44].

Синдром Gordon Holmes сходен с синдромом Boucher–Neuhaüser, так как классическими кли-

ническими признаками этого заболевания являются спинномозжечковая атаксия и гипогонадотропный гипогонадизм, но при этом синдром не сопровождается хориоретинальной дистрофией. Впервые синдром был описан английским неврологом Гордоном Холмсом [45] в 1908 г. как прогрессирующая спинномозжечковая атаксия, начинающаяся после 35 лет, сопровождающаяся гипогонадизмом и нистагмом. Исследование мозжечка одного из пациентов на постмортальном материале выявило трехкратное уменьшение его массы по сравнению с весом нормального мозжечка; наибольшие изменения были замечены в черве (*vermis*) и клочке (*flocculus*). Найдены сопровождающиеся глиозом заметные дегенеративные изменения в оливах, участвующих в контроле моторных функций. В мозжечке обнаружена дегенерация молекулярного и зернистого слоев, клеток Пуркиньи и миелинизированных волокон. В спинном мозге замечено небольшое просветление пирамидного тракта в грудном и поясничном отделах, согласующееся с легким увеличением возбудимости коленного рефлекса [46].

Синдром Gordon Holmes может быть вызван мутациями в разных генах: *NTE*, *RNF216* (кодирует убиквитинлигазу E3), *OTUD4* (кодирует OTU деубиквитиназу 4) и *STUB1* (кодирует белок, имеющий активность убиквитинлигазы E3, способный также ингибировать АТФазную активность шаперонов семейства HSP70).

В 2014 г. появились сразу 2 работы, где в ходе экзомного секвенирования выявили связь развития синдрома Gordon Holmes с мутациями в гене *NTE*. Первое такое исследование, в котором была обнаружена мутация *c.[3084_3085insGCCA]/[4084C>G]*, мы уже упомянули выше [38]. В другой работе были найдены новые мутации у 6 больных из трех семей, генотипы (и получившиеся замены в белковом продукте) у которых оказались следующими: гомозигота *c.[C3380G]* (p.[Ser1127Cys]); компаунд *c.[C3931T]/[ins2494TGTGGCCTGGGG]* (p.[Arg1311Trp]/[Gly832fs*13]); компаунд *c.[1127insG]/[C3295T]* (p.Asp376Glyfs*18/Arg1099Cys). У пациентов из первых двух семей был установлен синдром Gordon Holmes, у пациентов из третьей семьи — синдром Boucher–Neuhaüser [47].

По-видимому, гипогонадотропный гипогонадизм, сопровождающий указанные синдромы,

вызван дисфункцией нейроэндокринных клеток гипофиза. Эксперимент с использованием иммортализованной культуры клеток гипофиза мыши (LβT2) показал уменьшение секреции лютеинизирующего гормона в ответ на обработку культуры гонадотропин-рилизинг гормоном в присутствии ингибитора NTE — органического фосфата хлорпирифосоксона, — который на 70 % снижал эстеразную активность NTE. При этом не уменьшался уровень мРНК лютеинизирующего гормона, а резко падала интенсивность экзоцитоза. Любопытно, что попытка повлиять на гипогонадотропный гипогонадизм с помощью терапии гонадотропин-рилизинг-фактором не увенчалась успехом — уровень лютеинизирующего гормона в крови пациентов не возрастал. Предполагаемая причина дефекта везикулярного транспорта — нарушение метаболизма фосфатидилхолина вследствие снижения активности NTE [47].

Таким образом, анализ распределения локусов патогенных мутаций гена *NTE* показывает, что они могут находиться не только в функциональных доменах (нуклеотид-связывающих и эстеразном), но и в других частях гена [38, 39]. Это означает, что функциональная структура белка до сих пор не известна полностью. Аминокислотные замены, возникающие вследствие мутаций, могут приводить к изменению фолдинга белка или изменению функций известных доменов. Не исключают описанные факты и гипотезу наличия в структуре белка иных функциональных доменов, роль которых не известна на сегодняшний день. Клиническая значимость указанного феномена выражается в необходимости секвенирования всего гена для подтверждения носительства патогенной аллели при генетическом описании *NTE*-ассоциированных болезней.

СИНДРОМЫ OLIVER — MCFARLANE, LAURENCE — MOON И ВРОЖДЕННЫЙ АМАВРОЗ ЛЕБЕРА

В 2015 г. список болезней, связанных с мутациями в гене *NTE*, расширился, вновь благодаря современным омиксным технологиям, а именно — секвенированию экзонов. У 8 пациентов с синдромом Oliver — McFarlane в пяти семьях были обнаружены новые мутации в гене *NTE* (указаны генотипы и соответствующие изменения в белке):

- *c.[1571T>C]/[3373G>A]*, р.[Leu524Pro]/[Asp1125Asn];

- *c.[2116C>T]/[3385G>C]*, р.[Gln706*]/[Gly1129Arg];
- *c.[343-2A>T]/[3373G>A]*, р.[Ivs4-2A>T]/[Asp1125Asn];
- *c.[3322C>T]/[3385G>C]*, р.[Arg1108Trp]/[Gly1129Arg];
- *c.[1238_1239insC]/[3385G>C]*, р.[Pro413fs*28]/[Gly1129Arg];
- гомозигота *c.[2763G>A]*, р.[Trp921*].

У другой группы, состоящей из 10 пациентов из шести семей с синдромами Oliver — McFarlane и Laurence — Moon, также были обнаружены новые патогенные мутации в гене *NTE*, приводящие к следующим изменениям в первичной структуре гена и соответствующего белка у гетерозиготных компаундов:

- *c.[3296G>A]/[3526G>A]*, р.[Arg1099Gln]/[Gly1176Ser];
- *c.[3091_3092insAGCC]/[3385G>A]*, р.[Arg1031fs*38]/[Gly1129Arg];
- *c.[2176G>C]/[3091_3092insAGCC]*, р.[Gly726Arg]/[Arg1031fs*38].

Также описаны следующие компаунды: мутация, приводящая к нарушению сплайсинга *c.[1973+2T>G]*, и миссенс-мутация *c.[3644T>G]*, приводящая к замене р.[Val1215Ala]; и другой вариант, где произошла дупликация фрагмента, содержащего экзон 14–20, и миссенс-мутация *c.[3644T>G]*, приводящая к замене р.[Val1215Ala]. Заметим, что только одна из описанных мутаций была ранее известна и ассоциирована с синдромом Boucher — Neuhauser (*c.[3091_3092insAGCC]*, приводящая к сдвигу рамки считывания и синтезу укороченного белка р.[Arg1031fs*38]) [38]. Большинство из этих мутаций приводит к изменениям в известных функциональных доменах белка *NTE* (эстеразном и нуклеотид-связывающем); показана эволюционная консервативность всех изменяемых остатков (иногда нарушающаяся у некоторых видов) [48, 49]. Эксперименты по восстановлению эмбриогенеза у *Danio rerio* с нокдауном ортолога *NTE* — гена *pnplab*, — индуцированным с помощью введения морфолиновых олигонуклеотидов, показали, что человеческая мРНК *NTE* дикого типа почти полностью восстанавливает морфологию личинок, в отличие от мутантных мРНК, содержащих вышеперечисленные замены. Наблюдаемые явления подтверждают негативное влияние указанных

мутаций на функциональную состоятельность белка NTE [48]. Синдром Oliver – McFarlane получил имя авторов, впервые описавших в 1965 г. случай врожденной трихомегалии — увеличения длины ресниц и бровей (до 4 сантиметров), — проявившейся у ребенка при его рождении. Наблюдение за индивидом в течение двух лет показало, что он развивается гораздо медленнее нормальных детей, как умственно, так и физически. Отмечался гипотиреоз, дегенерация ретины и неравномерное распределение пигмента в глазном дне [50]. Позднее были описаны другие подобные случаи, сопровождающиеся аллопецией (частичным или полным облысением), врожденным гипогонадотропным гипогонадизмом, дефицитом гормона роста, прогрессирующей атаксией, нистагмом, периферической полинейропатией и атрофией мозжечка, выявляемой на компьютерной томограмме [51]. На сегодняшний день охарактеризовано 22 случая заболевания [48, 49], для всех был показан аутосомно-рецессивный тип наследования. Общими чертами синдрома стали: врожденная трихомегалия и гипогонадизм, задержка в умственном и физическом развитии, дефицит гормонов гипофиза, детская хориоретинальная дистрофия или пигментный ретинит (дегенерация светочувствительных клеток с замещающим их фиброзом и глиозом, отложение пигмента в глазном дне), нейропатия (периферическая сенсорная полинейропатия, атаксия или спастическая параплегия) [48].

Синдром Laurence – Moon также назван в честь авторов, впервые описавших в 1866 г. четырех детей из одной семьи с ранней хориоретинальной дистрофией и пигментным ретинитом, сильно сниженной остротой зрения и гемералопией (куриной слепотой — плохим зрением в сумерках и темноте), при этом поле зрения оставалось нормальным. Кроме того, авторы обратили внимание на задержку в развитии больных, низкий рост, недоразвитие половых органов, трудности при двигательной активности, колебание глаз (повидимому, соответствующее нистагму) [52, 53]. Различные фенотипические проявления в течение последующих полутора веков ассоциировали с синдромом, включая сюда случаи с полидактилией, Кляйнфельтера, умственной отсталостью. Объединяющими признаками синдрома стали: аутосомно-рецессивный тип наследования, хори-

оретинальная дистрофия в совокупности с пигментным ретинитом, развивающиеся вплоть до полной слепоты, дефекты функционирования гипофиза (дефицит гормонов гипофиза, отставание в умственном развитии, замедление роста, гипогонадотропный гипогонадизм, недоразвитие половых органов и вторичных половых признаков) [54]. В некоторых случаях проявляется нейропатия (периферическая сенсорная полинейропатия, атаксия или спастическая параплегия). Таким образом, синдром Laurence – Moon весьма сходен с патогенезом синдрома Oliver – McFarlane, отличаясь, в первую очередь, отсутствием трихомегалии, и похож на развитие болезни Boucher – Neuhaüser, будучи дополненным еще и некоторыми другими признаками при отсутствии сенсомоторной нейропатии [48]. На сегодняшний день не известно других генов, кроме *NTE*, мутации в которых ведут к этим трем синдромам.

Также оказалось, что с мутациями в гене *NTE* может быть связан врожденный амавроз Лебера (Leber Congenital Amaurosis). При анализе 200 больных с этой патологией был найден один пациент со следующим генотипом (и соответствующими изменениями в первичной структуре белка *NTE*): *c.[3084_3085insGCCA]//1076C>T*, *p.[Ser1028fs*40]/[Thr359Ile]*. Пациент родился слепым из-за деструкции ретины, кроме того, страдал выраженным аутизмом [49]. Этот единственный описанный в литературе случай требует внимательной проверки и дополнительного подтверждения связи *NTE* и амавроза Лебера. Обращает на себя внимание осложнение синдрома аутизмом, ранее не ассоциированным с мутациями в гене *NTE*. Известно, что сама патология является гетерогенной с генетической и симптоматической точки зрения. Описано как минимум 25 генов, мутации в которых вызывают врожденный амавроз Лебера [55]. Тем не менее не вызывает сомнений роль дефекта *NTE* в зрительной дисфункции.

Обнаружение связи мутаций *NTE* со зрительной дисфункцией подтолкнуло к изучению экспрессии ортологов *NTE* у модельных животных. Так, удалось идентифицировать экспрессию *sws*, ортолога *NTE* у *Drosophila melanogaster*, в фоторецепторных клетках мух, а также выявить влияние дисфункции *sws* на прогрессирующую с возрастом дегенерацию фасеток. Такие эксперименты подтвердили эволюци-

онно-консервативную роль *sws/NTE* в поддержании жизнеспособности фоторецепторных клеток [49].

ЧИСТАЯ МОЗЖЕЧКОВАЯ АТАКСИЯ

Описанные выше синдромы не ограничивают возможную клиническую картину при нарушении функций гена *NTE* вследствие мутаций. Так, в 2017 г. впервые было показано, что мутации в этом гене приводят к чистой мозжечковой аутосомно-рецессивной атаксии (*pure cerebellar ataxia*), не отягощенной каким-либо другим симптомом. В индийской популяции зороастрийцев-парсов у двоих родственников — потомков детей, рожденных от близкородственных браков, — были обнаружены сразу две новые мутации в гене *NTE*, по обеим из которых больные были гомозиготны. Мутация *c.[3847G>A]* приводила к замене р.[V1283M], а мутация *c.[3929A>T]* имела миссенс-эффект р.[D1310V]. Первые симптомы появились у пациентов в возрасте около 12 лет в виде пошатывающейся походки и трудностей при письме. С возрастом болезнь прогрессировала, появлялся нистагм, оживлялись сухожильные рефлекссы, развивалась дизартрия. В результате атаксия приковала пациентов к коляске, однако прожили они как минимум до 70 лет. Никаких других нарушений, характерных для приведенных в настоящем разделе синдромов, выявлено не было [56].

Обнаружение случаев чистой атаксии, связанной с мутациями в гене *NTE*, является несомненным аргументом в пользу пересмотра существующей феноменологии при классификации моторных болезней. Классический алгоритм клинической диагностики наследственных моторных заболеваний долгое время строился на взаимоисключении атаксии/спастичности. Однако в последнее десятилетие, в связи с внедрением омиксных технологий в клинические исследования, был найден целый ряд примеров влияния мутаций одного и того же гена на развитие целого спектра болезней. Эти наблюдения позволяют сделать вывод, что атаксия и спастическая параплегия представляют собой непрерывный континуум. Как минимум для 69 генов уже обнаружена такая плейотропия. Интересно, что их функциональный анализ выявляет 3 основных биологических процесса, которые контролируют эти гены: метаболизм липидов, метаболизм карбоновых кислот, организация цито-

скелета. Такой пересмотр классификации может быть весьма продуктивным, во-первых, для идентификации механизмов патогенеза и, во-вторых, для поиска оптимальных персонализированных методов терапии, основывающихся на компенсации дефектной функции, а не на симптоматическом подходе [57].

Приведенные рассуждения справедливы и для всего спектра заболеваний, вызванных мутациями в гене *NTE*. Если OPIDN и НСП являются крайними проявлениями спастичности в континууме дегенеративных фенотипов, то чистая атаксия занимает полностью противоположное место. В таком случае, синдромы Boucher–Neuhauser, Gordon Holmes, Laurence–Moon и Oliver–McFarlane становятся промежуточными вариантами, смещенными в ту или иную сторону. Исключением является единственный описанный случай врожденного амавроза Лебера, не проявляющий моторной нейропатии. Особенно важна такая «объединяющая» классификация для четырех промежуточных синдромов, весьма сходных друг с другом по клинической картине, и, как мы замечаем, диагностируемых иногда с некоторой условностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытие целого спектра болезней, вызванных мутациями в гене *NTE*, позволяет сделать ряд важных выводов о его роли в различных клетках и в целом на общем физиологическом уровне. Во-первых, при развитии спастичности страдают, в первую очередь, длинные и крупные нейроны кортико-спинальных (пирамидных) трактов, что сопровождается классическими «пирамидными знаками»: оживлением сухожильных рефлекссов и появлением рефлекса Бабинского. Атаксия прежде всего связана с поражением мозжечка, которое было обнаружено при синдромах Boucher–Neuhauser, Gordon Holmes, Oliver–McFarlane и чистой мозжечковой атаксии [39, 43, 46–48, 56]. При синдроме Laurence–Moon может развиваться как спастичность, так и атаксия, но работ, визуально подтверждающих тип моторной дегенерации при данном синдроме, на сегодняшний день нет. Единственный известный нам случай, у которого была изучена структура головного мозга с помощью МРТ, страдал именно спастичностью, и поэтому заметных изменений в мозжечке не наблюда-

лось [48]. Однако мы ожидаем, что исследования соответствующих пациентов с помощью МРТ или при аутопсии выявят дегенерацию либо пирамидных трактов, либо мозжечка, в зависимости от клинического фенотипа (спастичности или атаксии).

Во-вторых, синдромы Boucher – Neuhaüser, Gordon Holmes, Laurence – Moon и Oliver – McFarlane связаны с дисфункцией гипофиза, приводящей к снижению уровня одного или нескольких гормонов в крови пациентов: тиреотропного, соматотропного и гонадотропных. Это ведет к задержке роста, умственного развития, полового созревания, нарушению развития гонад и стерильности, а также, например, к трихомегалии и алопеции. Исследование мозга пациентов с помощью МРТ выявило в ряде случаев уменьшение объема гипофиза.

В-третьих, мутации в гене *NTE* могут приводить к дегенерации сосудистого слоя глаза, лежащего под ретиной, и/или к дегенерации слоя пигментных клеток ретины (палочек и колбочек). Хориоретинальная атрофия наблюдается при синдромах Boucher – Neuhaüser, Laurence – Moon и Oliver – McFarlane. Пигментный ретинит является характерной чертой последних двух синдромов, течение которых проходит заметно тяжелее, нежели других рассматриваемых в этом разделе болезней. Поражение ретины проявляется в первые годы жизни, прогрессирует и ведет к полной слепоте. Это же справедливо и для амавроза Лебера.

Рассматриваемые наследственные заболевания (к которым не относится OPIDN), являются крайне редкими. Сегодня известно лишь несколько десятков случаев таких болезней. И, как показали геномные исследования, подавляющее большинство пациентов являются гетерозиготными компаундами, несущими 2 разные мутации *NTE* в гомологичных хромосомах. Это означает, что мутации в *NTE* возникают *de novo* случайно и редко у разных предков по отцовской и материнской линиям, являющихся здоровыми гетерозиготными носителями. Наиболее тяжелыми болезнями являются врожденные синдромы Laurence – Moon и Oliver – McFarlane, а также рассмотренный случай врожденного амавроза Лебера. Предполагают, что пациенты с этими заболеваниями несут мутации, нарушающие активность двух разных функ-

циональных доменов — эстеразного и нуклеотид-связывающего. В случаях других синдромов дисфункция затрагивает только один домен, и поэтому они протекают более мягко и проявляются после первого десятилетия, а некоторые симптомы иногда даже на четвертом десятке жизни [49]. Анализ эстеразной активности *NTE* в фибробластах пациентов с разными мутациями и разными болезнями показал наличие четырех групп уровней активности, что свидетельствует об отличиях во влиянии тех или иных мутаций на функцию белка [48]. Симптоматика практически никогда не имеет летальных последствий, за исключением единственного случая тяжелейшего отравления триортокрезилфосфатом, но приводит к недееспособности больных.

Таким образом, несмотря на то что показана связь мутаций в гене *NTE* с развитием различных заболеваний, конкретные механизмы патогенеза остаются во многом нерасшифрованными. Поэтому остаются актуальными дополнительные исследования связи конкретных мутаций, функций гена *NTE* и клинической картины ассоциированных с ним заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kienesberger P, Oberer M, Lass A, Zechner R. Mammalian patatin domain containing proteins: a family with diverse lipolytic activities involved in multiple biological functions. *J Lipid Res.* 2008;50(Suppl):S63-S68. <https://doi.org/10.1194/jlr.r800082-jlr200>.
2. Glynn P. Neural development and neurodegeneration: two faces of Neuropathy Target Esterase. *Prog Neurobiol.* 2000;61(1):61-74. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(99\)00043-x](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(99)00043-x).
3. Moser M, Stempfl T, Li Y, et al. Cloning and expression of the murine *sws/NTE* gene. *Mech Dev.* 2000;90(2):279-282. [https://doi.org/10.1016/s0925-4773\(99\)00239-7](https://doi.org/10.1016/s0925-4773(99)00239-7).
4. Moser M, Li Y, Vaupel K, et al. Placental failure and impaired vasculogenesis result in embryonic lethality for neuropathy target esterase-deficient mice. *Mol Cell Biol.* 2004;24(4):1667-1679. <https://doi.org/10.1128/mcb.24.4.1667-1679.2004>.
5. Akassoglou K, Malester B, Xu J, et al. Brain-specific deletion of neuropathy target esterase/

- swiss cheese results in neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(14):5075-5080. <https://doi.org/10.1073/pnas.0401030101>.
6. Smith M, Elvove E. Pharmacological and chemical studies of the cause of so-called ginger paralysis: a preliminary report. *Public Health Reports (1896-1970)*. 1930;45(30):1703. <https://doi.org/10.2307/4579730>.
 7. Aring C. The systemic nervous affinity of triortho-cresyl phosphate (Jamaica ginger palsy). *Brain*. 1942;65(1):34-47. <https://doi.org/10.1093/brain/65.1.34>.
 8. Johnson M. Organophosphates and delayed neuropathy – is NTE alive and well? *Toxicol Appl Pharmacol*. 1990;102(3):385-399. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(90\)90036-t](https://doi.org/10.1016/0041-008x(90)90036-t).
 9. Hou W, Long D, Wang H, et al. The homeostasis of phosphatidylcholine and lysophosphatidylcholine was not disrupted during tri-o-cresyl phosphate-induced delayed neurotoxicity in hens. *Toxicology*. 2008;252(1-3):56-63. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2008.07.061>.
 10. Johnson M, Jacobsen D, Meredith T, et al. Evaluation of antidotes for poisoning by organophosphorus pesticides. *Emerg Med Australas*. 2000;12(1):22-37. <https://doi.org/10.1046/j.1442-2026.2000.00087.x>.
 11. Salvi R. Neuropsychiatric Evaluation in subjects chronically exposed to organophosphate pesticides. *Toxicol Sci*. 2003;72(2):267-271. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfg034>.
 12. Johnson M. The delayed neurotoxic effect of some organophosphorus compounds. Identification of the phosphorylation site as an esterase. *Biochem J*. 1969;114(4):711-717. <https://doi.org/10.1042/bj1140711>.
 13. Johnson M. A phosphorylation site in brain and the delayed neurotoxic effect of some organophosphorus compounds. *Biochem J*. 1969;111(4):487-495. <https://doi.org/10.1042/bj1110487>.
 14. Craig P, Barth M. Evaluation of the hazards of industrial exposure to tricresyl phosphate: a review and interpretation of the literature. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 1999;2(4):281-300. <https://doi.org/10.1080/109374099281142>.
 15. Emerick GL, Deoliveira GH, Santos ACD, Ehrich M. Mechanisms for consideration for intervention in the development of organophosphorus-induced delayed neuropathy. *Chem Biol Interact*. 2012;199(3):177-184. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2012.07.002>.
 16. Johnson MK. Improved assay of neurotoxic esterase for screening organophosphates for delayed neurotoxicity potential. *Arch Toxicol*. 1977;37(2):113-115. <https://doi.org/10.1007/bf00293860>.
 17. Cavanagh JB. The toxic effects of tri-ortho-cresyl phosphate on the nervous system: an experimental study in hens. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1954;17(3):163-172. <https://doi.org/10.1136/jnnp.17.3.163>.
 18. Dudek BR, Richardson RJ. Evidence for the existence of neurotoxic esterase in neural and lymphatic tissue of the adult hen. *Biochem Pharmacol*. 1982;31(6):1117-1121. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(82\)90351-3](https://doi.org/10.1016/0006-2952(82)90351-3).
 19. Bertoincin D, Russolo A, Caroli S, Lotti M. Neuropathy target esterase in human lymphocytes. *Archives of Environmental Health: An International Journal*. 1985;40(3):139-144. <https://doi.org/10.1080/00039896.1985.10545905>.
 20. Makhaeva GF, Rudakova EV, Sigolaeva LV, et al. Neuropathy target esterase in mouse whole blood as a biomarker of exposure to neuropathic organophosphorus compounds. *J Appl Toxicol*. 2016;36(11):1468-1475. <https://doi.org/10.1002/jat.3305>.
 21. Emerick GL, Peccinini RG, Oliveira GHD. Organophosphorus-induced delayed neuropathy: A simple and efficient therapeutic strategy. *Toxicol Lett*. 2010;192(2):238-244. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.10.032>.
 22. Jortner BS. Preparation and analysis of the peripheral nervous system. *Toxicol Pathol*. 2010;39(1):66-72. <https://doi.org/10.1177/0192623310387618>.
 23. Gupta RP, Abou-Donia MB. Tau proteins-enhanced Ca_v/calmodulin (CaM)-dependent phosphorylation by the brain supernatant of diisopropyl phosphorofluoridate (DFP)-treated hen: tau mutants indicate phosphorylation of more amino acids in tau by CaM kinase II. *Brain Res*. 1998;813(1):32-43. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(98\)00988-3](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(98)00988-3).
 24. Faber I, Pereira ER, Martinez AR, et al. Hereditary spastic paraplegia from 1880 to 2017: an historical review. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(11):813-818. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20170160>.

25. de Souza PV, de Rezende Pinto WB, de Rezende Batistella GN, et al. Hereditary spastic paraplegia: clinical and genetic hallmarks. *The Cerebellum*. 2017;16(2):525-551. <https://doi.org/10.1007/s12311-016-0803-z>.
26. Seeligmüller A. Sklerose der seitenstränge des rückenmarks bei vier kindern derselben familie. *Dtsch Med Wochenshr*. 1876;2:185-186.
27. Strümpell A. Beiträge zur Pathologie des Rückenmarks. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1880;10(3):676-717. <https://doi.org/10.1007/bf02054821>.
28. Rhein JH. Family spastic paralysis. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 1916;44(2):115-144. <https://doi.org/10.1097/00005053-191609000-00004>.
29. Garland HG, Astley CE. Hereditary spastic paraplegia with amyotrophy and pes cavus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry Res*. 1950;13(2):130-133. <https://doi.org/10.1136/jnnp.13.2.130>.
30. Bickerstaff ER. Hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry Res*. 1950;13(2):134-145. <https://doi.org/10.1136/jnnp.13.2.134>.
31. Strümpell A. Die primäre Seitenstrangsklerose (spastische Spinalparalyse). *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*. 1904;27(3-4):291-339. <https://doi.org/10.1007/bf01667115>.
32. Deluca GC, Ebers GC, Esiri MM. The extent of axonal loss in the long tracts in hereditary spastic paraplegia. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2004;30(6):576-584. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2004.00587.x>.
33. Schut JW, Haymaker W. Hereditary ataxia: a pathologic study of five cases of common ancestry. *J Neuropathol Clin Neurol*. 1951;1(3):183-213.
34. Behan WM, Maia M. Strumpells familial spastic paraplegia: genetics and neuropathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry Res*. 1974;37(1):8-20. <https://doi.org/10.1136/jnnp.37.1.8>.
35. Greenfield JG, Aring CD. The spino-cerebellar degenerations. Edited by Charles D. Aring. Blackwell Scientific Publications; 1954.
36. Rainier S, Bui M, Mark E, et al. Neuropathy target esterase gene mutations cause motor neuron disease. *Am J Hum Genet*. 2008;82(3):780-785. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2007.12.018>.
37. Rainier S, Albers JW, Dyck PJ, et al. Motor neuron disease due to neuropathy target esterase gene mutation: clinical features of the index families. *Muscle Nerve*. 2010;43(1):19-25. <https://doi.org/10.1002/mus.21777>.
38. Synofzik M, Gonzalez MA, Lourenco CM, et al. PNPLA6 mutations cause Boucher–Neuhäuser and Gordon Holmes syndromes as part of a broad neurodegenerative spectrum. *Brain*. 2013;137(1):69-77. <https://doi.org/10.1093/brain/awt326>.
39. Tarnutzer AA, Gerth-Kahlert C, Timmann D, et al. Boucher–Neuhäuser syndrome: cerebellar degeneration, chorioretinal dystrophy and hypogonadotropic hypogonadism: two novel cases and a review of 40 cases from the literature. *J Neurol*. 2014;262(1):194-202. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7555-9>.
40. Teive HA, Camargo CH, Sato MT, et al. Different cerebellar ataxia phenotypes associated with mutations of the PNPLA6 gene in Brazilian patients with recessive ataxias. *The Cerebellum*. 2017;17(3):380-385. <https://doi.org/10.1007/s12311-017-0909-y>.
41. Boucher RJ, Gibberd FB. Familial ataxia, hypogonadism and retinal degeneration. *Acta Neurol Scand*. 2009;45(4):507-510. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1969.tb01261.x>.
42. Neuhäuser G, Opitz JM. Autosomal recessive syndrome of cerebellar ataxia and hypogonadotropic hypogonadism. *Clin Genet*. 2008;7(5):426-434. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1975.tb00353.x>.
43. Limber ER, Bresnick GH, Lebovitz RM, et al. Spinocerebellar ataxia, hypogonadotropic hypogonadism, and choroidal dystrophy (Boucher–Neuhäuser syndrome). *Am J Med Genet*. 1989;33(3):409-414. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320330325>.
44. Rump R, Hamel BC, Pinckers AJ, Dop PAV. Two sibs with chorioretinal dystrophy, hypogonadotropic hypogonadism, and cerebellar ataxia: Boucher–Neuhäuser syndrome. *J Med Genet*. 1997;34(9):767-771. <https://doi.org/10.1136/jmg.34.9.767>.
45. Sak JJ, Grzybowski A, Baj J. Sir Gordon Morgan Holmes (1876–1965): one of the founders of modern neurology. *Neurol Sci*. 2017;39(1):169-171. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3180-6>.

46. Holmes G. A form of familial degeneration of the cerebellum. *Brain*. 1908;30(4):466-489. <https://doi.org/10.1093/brain/30.4.466>.
47. Topaloglu AK, Lomniczi A, Kretzschmar D, et al. Loss-of-function mutations in *PNPLA6* encoding neuropathy target esterase underlie pubertal failure and neurological deficits in Gordon Holmes syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10). <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1836>.
48. Hufnagel RB, Arno G, Hein ND, et al. Neuropathy target esterase impairments cause Oliver – McFarlane and Laurence – Moon syndromes. *J Med Genet*. 2015;52(2):85-94. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2014-102856>.
49. Kmoch S, Majewski J, Ramamurthy V, et al. Mutations in *PNPLA6* are linked to photoreceptor degeneration and various forms of childhood blindness. *Nat Commun*. 2015;6(1). <https://doi.org/10.1038/ncomms6614>.
50. Oliver GL, McFarlane DC. Congenital trichomegaly: with associated pigmentary degeneration of the retina, dwarfism, and mental retardation. *Arch Ophthalmol*. 1965;74(2):169-171. <https://doi.org/10.1001/archophth.1965.00970040171008>.
51. Patton M, Harding A, Baraitser M. Congenital trichomegaly, pigmentary retinal degeneration, and short stature. *Am J Ophthalmol*. 1986;101(4):490-491. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(86\)90656-2](https://doi.org/10.1016/0002-9394(86)90656-2).
52. Laurence JZ. Four cases of retinitis pigmentosa occurring in the same family, and accompanied by general imperfections of development. *Ophthalmol Rev*. 1866;2:32-41.
53. Laurence JZ, Moon RC. Four cases of «retinitis pigmentosa» occurring in the same family, and accompanied by general imperfections of development. *Obes Res*. 1995;3(4):400-403. <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1995.tb00166.x>.
54. Bowen P. The Laurence-Moon syndrome. Association with hypogonadotrophic hypogonadism and sex-chromosome aneuploidy. *Arch Intern Med*. 1965;116(4):598-604. <https://doi.org/10.1001/archinte.116.4.598>.
55. Kumaran N, Moore AT, Weleber RG, Michaelides M. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(9):1147-1154. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309975>.
56. Wiethoff S, Bettencourt C, Paudel R, et al. Pure Cerebellar Ataxia with Homozygous Mutations in the *PNPLA6* Gene. *The Cerebellum*. 2016;16(1):262-267. <https://doi.org/10.1007/s12311-016-0769-x>.
57. Synofzik M, Schüle R. Overcoming the divide between ataxias and spastic paraplegias: Shared phenotypes, genes, and pathways. *Mov Disord*. 2017;32(3):332-345. <https://doi.org/10.1002/mds.26944>.

✉ Информация об авторах

Павел Алексеевич Мелентьев — аспирант, лаборатория экспериментальной и прикладной генетики. ФГБУ ПИЯФ, НИЦ «Курчатовский институт», Гатчина. E-mail: melentev_pa@pnpi.nrcki.ru.

Ольга Евгеньевна Агранович — д-р мед. наук, руководитель отделения артрогрипоза, врач травматолог-ортопед. ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Пушкин, Санкт-Петербург. E-mail: olga_agranovich@yahoo.com

Светлана Владимировна Саранцева — д-р биол. наук, заведующая лабораторией экспериментальной и прикладной генетики, заместитель директора по научной работе. ФГБУ ПИЯФ, НИЦ «Курчатовский институт», Гатчина. E-mail: sarantseva_sv@pnpi.nrcki.ru.

✉ Authors and affiliations

Pavel A. Melentev — PhD student. Laboratory of Experimental and Applied Genetics. Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of NRC “Kurchatov Institute”, Gatchina, Russia. E-mail: melentev_pa@pnpi.nrcki.ru.

Olga E. Agranovich — Doctor of Medicine, Head of Arthrogriposis Department, Orthopedic Trauma Surgeon. Turner Scientific Research Institute for Children’s Orthopedics, Pushkin, Saint Petersburg, Russia. E-mail: olga_agranovich@yahoo.com.

Svetlana V. Sarantseva — Doctor of Science, Head of Laboratory of Experimental and Applied Genetics, Deputy Director for Science. Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of NRC “Kurchatov Institute”, Gatchina, Russia. E-mail: sarantseva_sv@pnpi.nrcki.ru.