

УДК 616.8-009

ЭПИГЕНЕТИКА РАСПРОСТРАНЕННЫХ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ЯКУТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Крылов А.В., Павлова Н.И., Кононова С.К., Бочуров А.А.

ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, e-mail: alexkrulovwork@gmail.com

Нейрогенеративные заболевания с каждым годом поражают все больше людей в мире. Но до сих пор не существует рабочих методов терапии, которые могли бы облегчить течение и замедлить прогрессирование заболевания. Этим обусловлен большой интерес научного и медицинского сообщества к данной проблеме. Нейродегенеративные заболевания (НДЗ) являются одной из основных проблем здравоохранения в Якутии. Малочисленность населения, высокий уровень внутритнических браков и географическая изолированность привели к срабатыванию эффекта «бутылочного горлышка», что обусловило накопление определенных форм наследственных мутаций (наследственных заболеваний) среди коренных жителей Якутии. Если сравнивать якутскую популяцию с различными регионами Российской Федерации, то при небольшой численности населения доля разнообразных нозологических форм наследственных и врожденных заболеваний превышает их показатели по РФ в 2,5 раза. В последнее время наблюдается рост нейродегенеративных заболеваний (НДЗ), таких как спинocerebellарная атаксия 1-го типа (СЦА1) и окулофарингеальная миодистрофия (ОФМД). Кроме того, многими исследователями была зафиксирована генетическая гетерогенность группы мозжечковых атаксий (СЦА 2, СЦА 3, СЦА 6) на территории Республики Саха (Якутия). Дальнейшее пополнение биоресурсного банка и клинико-генетического материала, исследования, направленные на изучение других нозологических форм мозжечковых атаксий, позволят в будущем эффективнее диагностировать неуточненные клинические случаи.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, атаксия, СЦА1, ОФМД.

EPIGENETICS OF COMMON NEURODEGENERATIVE DISEASES IN THE YAKUT POPULATION

Krylov A.V., Pavlova N.I., Kononova S.K., Bochurov A.A.

Yakut Science Center of Complex Medical Problems, Yakutsk, e-mail: alexkrulovwork@gmail.com

Neurodegenerative diseases affect more and more people in the world every year. But there are still no working methods of therapy that could alleviate the course and slow the progression of the disease. This justifiably demonstrates the great interest of the scientific and medical community in this problem. Neurodegenerative diseases (NDD) are one of the main health problems in Yakutia. The small population, a high level of intra-ethnic marriages and geographical isolation led to the «bottleneck» effect, which led to the accumulation of certain forms of hereditary mutations (hereditary diseases) among the indigenous people of Yakutia. If we compare the Yakut population with various regions of the Russian Federation, then with a small number, various nosological forms of hereditary and congenital diseases are observed, the proportion of which exceeds 2.5 times. Recently, there has been an increase in neurodegenerative diseases (NDD), such as spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) and oculopharyngeal myodystrophy (OPMD). In addition, many researchers have recorded the genetic heterogeneity of the group of cerebellar ataxias (SCA 2, SCA 3, SCA 6) on the territory of the Republic of Sakha (Yakutia). Further replenishment of the bioresource bank and clinical genetic material, studies aimed at studying other nosological forms of cerebellar ataxia, will make it possible to more effectively diagnose unspecified clinical cases in the future.

Keywords: neurodegenerative diseases, ataxia, SCA 1, OPMD.

Цель исследования – оценить эпигенетические данные, которые отображают рост числа заболеваемости нейродегенеративными заболеваниями, а также рассмотреть их клинико-генетические проявления.

Нейродегенеративные заболевания – это группа заболеваний, которые поражают нервную систему и приводят к ухудшению когнитивных и моторных функций, а также к

нарушениям памяти и поведения [1]. Многие из этих заболеваний обусловлены генетическими мутациями. В Якутии, как и в других регионах Российской Федерации, наблюдаются случаи различных нейродегенеративных заболеваний. Среди наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний в Якутии можно выделить болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз и др. Болезнь Альцгеймера – это хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое приводит к ухудшению памяти, мышления и поведения [2]. В Якутии число пациентов с болезнью Альцгеймера постоянно растет. Болезнь Паркинсона – это хроническое заболевание, которое приводит к нарушению движений и координации. В Якутии болезнь Паркинсона также становится все более распространенной. Боковой амиотрофический склероз – это заболевание, которое приводит к прогрессирующей дегенерации моторных нейронов и параличу мышц. В Якутии также зарегистрированы случаи бокового амиотрофического склероза. Но наиболее распространенными нейродегенеративными заболеваниями в Якутии являются наследственные атаксии, в частности спиноцеребеллярная атаксия 1-го типа (СЦА1), а также окулофарингеальная миодистрофия (ОФМД).

В целом, нейродегенеративные заболевания становятся все более распространенными в Якутии и требуют более серьезного внимания со стороны медицинского сообщества и общества в целом.

Наследственные атаксии – это группа клинически и генетически гетерогенных групп заболеваний, наиболее часто имеющих аутосомно-доминантное или аутосомно-рецессивное наследование [3].

Для аутосомно-доминантной атаксии (СЦА) на сегодняшний день картированы 28 локусов на различных хромосомах, идентифицированы 14 генов и их белковых продуктов. В большинстве случаев аутосомно-доминантной спиноцеребеллярной атаксии мутации представлены патологическими внутригенными экспансиями (расширениями) тринуклеотидных повторов («динамические» мутации) [4]. Наиболее распространенным является расширение последовательности повторов СAG, которое на уровне белка пропорционально удлиняет полиглутаминовый домен белка (отсюда название «полиглутаминовая» болезнь и специфический механизм нейродегенерации) [5, с. 111]. Существует обратная корреляция между количеством тринуклеотидных повторов в мутировавшем гене и возрастом начала заболевания; кроме того, чем больше степень удлинения, тем тяжелее клинические симптомы. Помимо динамических мутаций, при СЦА могут возникать точечные мутации в генах, кодирующих, например, протеинкиназу гамма, фактор роста фибробластов и многие другие белки. Частота конкретных типов аутосомно-доминантно наследуемого СЦА варьируется в разных популяциях (табл. 1). Например, в

России более 40% семей с доминантным СЦА имеют мутации в гене АТХN1 на хромосоме 6p (СЦА1), тогда как в большинстве стран Западной Европы преобладают мутации в гене АТХN3 (СЦА3 или болезнь Мачадо–Джозеф) [6].

Таблица 1

Эпигенетика распространенных нейродегенеративных заболеваний

Нозологическая форма	Ген	Характерная локализация	Распространённость
Атаксия 1-го типа	АТХN1	Россия, Якутия	В Якутской популяции 38,6 на 100 тыс. 1–2:100 тыс. в мировом населении
Атаксия 2-го типа	АТХN2	Индия	100 описанных случаев по всему миру
Атаксия 3-го типа	АТХN3	Германия, Япония	Германии (42%), Японии (о. Хонсю – 33,7%), США (23%)
Атаксия 4-го типа, болезнь Махадо–Джозефа	PNKP	Не локализован	Эндемически не прикреплен к определенной нации
Спиноцеребеллярная атаксия тип 6	CACNA1A	Не локализован	По всему миру 1:100000
Спиноцеребеллярная атаксия тип 8	АТХN8	Не локализован	Эндемически не прикреплен к определенной нации
Атаксия Фридрейха	FXN	Не локализован	Эндемически не прикреплен к определенной нации
Амиотрофия Шарко–Мари–Тута тип 1А	PMP22	Россия	В России составляет 5,7 на 100 000 населения
Окулофарингеальная мышечная дистрофия (ОФМД)	PABPN1	Якутия	Среди якутов составляет 11,1 на 100 тыс., во всем мире 1,1 на 100 тыс.

Среди аутосомно-рецессивных и X-сцепленных рецессивных атаксия Фридрейха чаще всего вызывается расширенным повтором GAA в некодирующей области гена FRDA на хромосоме 9q. Считается, что белковый продукт этого гена, фратаксин, участвует в митохондриальном гомеостазе железа. Таким образом, болезнь Фридрейха является менделевской формой митохондриальной цитопатии. Болезнь обычно проявляется довольно рано (до 20 лет), характеризуется смешанной мозжечково-сенситивной атаксией, дизартрией, мышечной слабостью, кардиомиопатией, скелетными деформациями, диабетом и неуклонно прогрессирующим течением. Существует достаточно строгая корреляция между длиной экспансии и клиническими проявлениями болезни Фридрейха, относительно поздним началом и «доброкачественным» течением, характерными для непротяженной экспансии GAA-повторов [7].

Спорадические (идиопатические) дегенеративные атаксии представляют собой гетерогенную группу, включающую паренхиматозно-кортикальную мозжечковую и оливопонтocerebellарную атрофию. Последняя в настоящее время рассматривается как форма множественной системной атрофии и является тяжелым нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся поражением нескольких систем головного и спинного мозга (таких как базальные ганглии, мозжечок, ствол мозга, вегетативные ядра спинного мозга и двигательные нейроны) и наличием специфических альфа-синуклеин-позитивных глиальных цитоплазматических включений [8].

Спиноцереbellарная атаксия (СЦА 1) представляет собой гетерогенную группу нейродегенеративных атаксических заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования. Клиническая картина данного заболевания включает сочетание нарастающего дефицита двигательной координации и общую деграцию нервных волокон головного и спинного мозга [9, с. 3]. При СЦА 1-го типа болезнь обычно проявляется в зрелом возрасте, примерно в 13 лет. В случаях раннего начала заболевания (до 13 лет) болезнь прогрессирует быстрее и протекает намного тяжелее [10].

Основные клинические проявления: первыми симптомами обычно являются нарушение моторной координации равновесия при ходьбе. По сути, само слово «атаксия» в переводе с греческого означает «беспорядок», подразумевая нарушение координации. По мере прогрессирования СЦА 1-го типа в течение нескольких лет могут возникнуть дисфагия (трудности при глотании) и неясная речь. В некоторых случаях дополнительными симптомами могут быть признаки нейропатии (потеря чувствительности и рефлексов в ногах), мышечная спастичность (патологическое повышение мышечного тонуса), слабость или разные степени амнезии [11].

При СЦА 1-го типа генетический дефект вызывает ухудшение состояния конкретных нервных волокон, которые отвечают за передачу нервных импульсов между мозгом и периферической нервной системой, что приводит к дегенерации мозжечка (страдает координационно-операционная система мозга) [9, с. 5]. Часто наблюдается кровное родство между родителями. Эффективного лечения данного заболевания на данное время не существует. Летальный исход в большинстве случаев наступает через 10–15 лет от манифестации болезни [12]. Причиной развития СЦА 1-го типа является генетическая мутация, а именно экспансия (увеличение) числа триплетного повтора CAG, расположенного в N-концевой кодирующей области гена *ATX1*, расположенного на хромосоме 6p23. Мутация приводит к производству мутантного белка, получившего название атаксин-1, с более длинным полиглутаминовым участком. Считается, что преобладающим эффектом мутации является токсическое усиление функции аберрантного белка [7].

Для обнаружения мутации в области гена *ATX1* предлагают прямую ДНК-диагностику. Его основным преимуществом является выявление заболевания на пресимптоматической стадии, это дает возможность раннего начала терапевтических действий, направленных на отсрочку проявления клинических симптомов [13]. Это особенно важно для медико-генетического консультирования, поскольку эффективные методы лечения СЦА 1-го типа еще не найдены [14].

Окулофарингеальная мышечная дистрофия (ОФМД) – генетическая патология, которая проявляется поражением мышц головы и отчасти конечностей. Эта болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу с некоторой ограниченностью по полу: чаще заболевают мужчины. Основной причиной является нарушение обмена веществ в мышечной и соединительной ткани [15]. Это преимущественно нарушение белкового обмена с повышенным синтезом мышечных белков и последующим их распадом. «Восходящий тип» чаще всего поражает нижние конечности, затем тазовый пояс, туловище и верхние конечности. «Нисходящий тип» встречается реже. Мышечный тонус и сила снижаются, развивается атрофия [16, с. 24].

Исторически первой была открыта аутосомно-доминантная форма заболевания – в 1962 году Виктор с командой коллег наблюдал у представителей трех семей необычное сочетание дисфагии с птозом век, симптомы со временем прогрессировали и приводили к слабости поясов верхних и нижних конечностей. Изучение наследственного анамнеза больных доказало аутосомно-доминантный механизм наследования окулофарингеальной мышечной дистрофии. Затем в 1975 году японские исследователи Сатоеши и Киношита описали сходные симптомы миопатии у девочки, имеющей здоровых родителей; этот факт, а также более раннее развитие проявлений указывали на аутосомно-рецессивную разновидность ОФМД [17].

На сегодняшний день точные цифры встречаемости заболевания не выяснены, отмечено только более частое возникновение в некоторых национальных группах (франкоязычные канадцы, бухарские евреи). По данным современной генетики, окулофарингеальная мышечная дистрофия (ОФМД) с одинаковой частотой поражает как мужчин, так и женщин [18].

ОФМД является заболеванием мышц с поздним началом, связанным с прогрессирующим птозом век, дисфагией и уникальными тубулофиламентозными внутриядерными включениями в скелетных мышцах [19]. ОФМД обычно передается как аутосомно-доминантный признак, также наблюдались более редкие аллельные аутосомно-рецессивные формы. Обе формы вызваны короткими GCG триплетами с 11–17 экспансиями в гене ядерного 1 полиаденилат-связывающего белка *PABPN1*, локализованного на хромосоме 14q11.2. У здоровых людей количество повторов GCG составляет 6 в 98% случаев. Именно

изменение количества повторов данного триплета и обуславливает развитие всех форм окулофарингеальной мышечной дистрофии. При наличии 7 повторов GCG в гене *PABPN1*, особенно в гомозиготном состоянии, развивается аутосомно-рецессивная форма ОФМД [20]. Причины, почему у таких лиц не развивается ОФМД, достоверно не изучены. В случае более выраженного нарушения структуры гена *PABPN1*, при котором наблюдается свыше 10 повторов GCG, возникает аутосомно-доминантная разновидность ОФМД [7, 14].

Однако гомозиготы по данному заболеванию (с данным количеством повторов в обоих аллелях) обычно имеют более тяжелое состояние и диагностируются в среднем на 15–20 лет раньше. Таким образом, характерной особенностью окулофарингеальной мышечной дистрофии является то, что заболевание вызвано «передозировкой» определенного генетического материала. При этом механизм наследования и форма заболевания, включая симптомы, зависят от степени вышеупомянутой «передозировки». В результате генетической аномалии полиаденилат-связывающий белок имеет аномальный «хвост» из аминокислотных остатков аланина, что нарушает функцию этого белка. Наличие полиаланиновых последовательностей в структуре этого белка связано с появлением нитевидных включений в клеточном ядре, что является одним из отличительных признаков ОФМД [16].

Клиническая картина ОФМД зависит от формы заболевания. Аутосомно-рецессивная форма является наиболее тяжелой и рано проявляющейся, и первые симптомы обычно появляются в детстве [19]. Вначале наблюдаются генерализованная мышечная слабость, мимическая бездеятельность мышц и легкий птоз. При аутосомно-рецессивном ОФМД дисфагия развивается гораздо раньше и может привести к невозможности принимать пищу. За этим следуют усиление паралича глазных мышц и мышечная дистрофия верхних и нижних конечностей. ОФМД с аутосомно-доминантным наследованием характеризуется более мягким началом симптомов. Первые признаки заболевания обычно появляются в возрасте 40–50 лет, но могут возникнуть и в возрасте 15–20 лет (гомозиготы по вариантным формам гена *PABPN1*) [17]. Одним из первых симптомов данной патологии является птоз век, к которому вскоре присоединяются дисфагия, снижение активности мимики, слабость других мышц лица и шеи. Прогрессирование аутосомно-доминантного ОФМД сопровождается мышечной слабостью в дистальных отделах конечностей и, в некоторых случаях, анального сфинктера, что приводит к энкопрезу. Согласно разным источникам, течение заболевания длительное и может продолжаться от 5 до 15 лет [21].

Для диагностики ОФМД применяются методика патогистологического изучения мышечных тканей, данных электромиографии и изучение наследственного анамнеза больного, а также молекулярно-генетические методы. При осмотре выявляют птоз век, расстройства глотания, общую мышечную слабость, снижение мимической активности [22].

Возраст больных варьируется в зависимости от формы заболевания – при аутосомно-рецессивной разновидности пациентами в основном являются дети, в случае доминантного типа – взрослые 40–50 лет (реже 15–25 лет) [14]. При проведении электромиографии выявляют снижение амплитуды мышечных импульсов, их удлинение и полифазность. Биопсия мышечной ткани с последующим гистологическим изучением обычно обнаруживает наличие в ядрах клеток нитевидных включений, которые иногда приобретают разветвленный характер.

При ОФМД нередко возникают нарушения в структуре волокон 1-го типа, при длительно текущем заболевании присоединяются признаки атрофии мышц. Молекулярно-генетическая диагностика этой патологии является надежнейшим и относительно простым (за счет характера мутации) методом определения [22]. Для этого производится амплификация участка последовательности GCG с последующим электрофорезом для определения ее размера – увеличение количества повторов GCG указывает на наличие ОФМД [7]. Также возможна перинатальная диагностика этого состояния генетическими методиками, материал для исследования получают методом амниоцентеза или биопсии ворсинок хориона [23].

А также во всем мире проводятся исследования метода редактирования генома CRISPR-Cas. CRISPR-Cas – это инструмент генной инженерии, который позволяет изменять гены в ДНК. Исследования, связанные с использованием CRISPR-Cas для лечения нейродегенеративных заболеваний, направлены на корректировку генетических мутаций, которые приводят к разрушению нервных клеток. Например, в случае болезни Альцгеймера исследователи пытаются использовать CRISPR-Cas для удаления белковых отложений, которые накапливаются в мозге и вызывают смерть нейронов. Но в случае миодистрофии Дюшенна разработка потенциальной терапии оказалась делом весьма нетривиальным. Сложность заключается в том, что вектор на основе аденовируса, обычно используемый при генной терапии, способен вместить в себя последовательность около 8,2 тысяч пар нуклеотидов, вектор на основе аденоассоциированного вируса – и того меньше, около 4,7 тысяч пар нуклеотидов, в то время как последовательность гена DMD составляет около 14 тысяч пар нуклеотидов, что почти в 2 раза больше «вместимости» обычных вирусных векторов [24]. Однако пока что эти исследования находятся на стадии лабораторных экспериментов и требуют дальнейшего развития и тестирования на животных и людях [25].

Заключение

В данной работе рассмотрены эпигенетические данные, которые отображают рост числа заболеваемости нейродегенеративными заболеваниями. Также известно о ранней манифестации заболеваний, связанной с количеством генетической экспансии триплетов. Вследствие этого были рассмотрены методы диагностики НДЗ. Наиболее результативным и достоверным является прямой молекулярно-генетический анализ повторов триплетов. Ранее

генетическое тестирование, которое позволяет выявить наличие мутаций в генах для семей,отягощенных окулофарингеальной миодистрофией (ОФМД) и спиноцеребеллярной атаксией (СЦА), остается актуальным и самыми достоверным методом для подтверждения диагноза. Исторически обособленная жизнь якутского народа определяет высокую частоту заболеваемости ОФМД и СЦА 1-го типа. В связи с этим необходимость внедрения диагностики данных заболеваний в рутинную клиническую практику является одной из приоритетных задач.

Список литературы

1. Sakshi M., Chaitali G., Iffat Z.A., Minal W., Heena T. Neurodegenerative disorders: Assessing the impact of natural vs drug-induced treatment options // *Aging medicine*. 2023. Vol. 6. P. 82–97. DOI: 10.1002/agm2.12243.
2. Marie-There H. Neurodegenerative diseases // *Nature*. 2016. Vol. 539. P. 179. DOI: 10.1038/539179a.
3. Пузырев В.П., Максимова Н.Р. Наследственные болезни у якутов // *Обзорные и теоретические статьи*. 2013. № 10. С. 1308-1314.
4. Yen-Chein Lai, Wen-Chung Wang, Jiann-Jou Yang, Shuan-Yow Li. Expansion of CAG repeats in the spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) gene in idiopathic oligozoospermia patients // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2009. Vol. 26. P. 257-261. DOI: 10.1007/s10815-009-9325-7.
5. Данилова А.Л. Генетико-демографическое исследование народонаселения Республики Саха (Якутия): автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2014. 198 с.
6. Копишинская С.В., Густов А.В., Репин А.А., Антонова В.А., Дмитриева Л.И. Мозжечковая атаксия. Глютеносенситивная атаксия как вариант хронической прогрессирующей мозжечковой атаксии // *Медицинский альманах*. 2013. № 1. С. 165-166.
7. Roisin Sullivan, Wai Yan Yau, Emer O'Connor, Henry H. Spinocerebellar ataxia: an update // *Journal of Neurology*. 2019. Vol. 266. P. 633-544. DOI: 10.1007/s00415-018-9076-4.
8. Ключников С.А., Нужный Е.П., Абрамычева Н.Ю., Протопопова А.О., Селиверстов Ю.А., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Клинико-генетический анализ наследственных атаксий: новые формы заболеваний в российских семьях // *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений*. 2022. № 2. С. 91-97.
9. Куртанов Х.А. Окулофарингеальная миодистрофия и генетическая вариабельность локуса ОФМД в популяциях Якутии: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2015. 138 с.

10. Эм И.В. Наследственные атаксии: спинноцеребеллярная атаксия 2 типа (клинический случай) // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. 2022. № 4. С. 75-78.
11. Нужный Е.П., Абрамычева Н.Ю., Ключников С.А., Селиверстов Ю.А., Ветчинова А.С., Погода Т.В., Ершова М.В., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Алгоритм диагностики аутосомно-рецессивных атаксий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. № 9. С. 74-82.
12. Нужный Е.П., Абрамычева Н.Ю., Ключников С.А., Селиверстов Ю.А., Ветчинова А.С., Погода Т.В., Ершова М.В., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Алгоритм диагностики наследственных атаксий // Неврологический алгоритм. 2019. № 9. С. 7-12.
13. Тихонов Д.Г., Гольдфарб Л.Г., Неустроева Т.С., Яковлева Н.В., Тимофеев Л.Ф., Луцкан И.П., Платонов Ф.А. Анализ продолжительность жизни и смертности больных спинноцеребеллярной атаксией 1 типа // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2015. № 23. С. 31-34.
14. Pellerin H.G., Nicole P.C., Trepanier C.A. Postoperative complications in patients with oculopharyngeal muscular dystrophy: a retrospective study // Canadian Journal of Anesthesia. 2014. Vol. 54. P. 361-365. DOI: 10.1007/BF03022658.
15. Bouchard J.P., Brais B., Brunet D. Recent studies on oculopharyngeal muscular dystrophy in Quebec // Neuromuscul Disord. 1997. Vol. 7. P. 22-29. DOI: 10.1016/s0960-8966(97)00077-1.
16. Козулина Е.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика наследственных нейромышечных заболеваний в Красноярске (по данным госпитального регистра): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2006. 137 с.
17. Burk K., Fetter M., Abele M., Laccone F., Brice A., Dichgans J., Klockgether T. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I: oculomotor abnormalities in families with SCA1, SCA2, and SCA3 // Journal of neurology. 1999. Vol. 246. P. 789-797. DOI: 10.1007/s004150050456.
18. Yo-suke Nishii, Yu-ichi Noto, Rei Yasuda, Takamasa Kitaoji, Shinji Ashida, Eijirou Tanaka, Narihiro Minami, Ichizo Nishino, Toshiki Mizuno. A Japanese case of oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD) with PABPN1 c.35G>C; p.Glu12Ala point mutation // BMC Neurology. 2021. Vol. 21. P. 265. DOI: 10.1186/s12883-021-02300-x.
19. Ashley A. Waito, Catriona M. Steele, Melanie Peladeau-Pigeon, Angela Genge, Zohar Argov. A Preliminary Videofluoroscopic Investigation of Swallowing Physiology and Function in Individuals with Oculopharyngeal Muscular Dystrophy (OPMD) // Dysphagia. 2017. Vol 33. P. 789-802. DOI: 10.1007/s00455-018-9904-9.
20. Vita G., Dattola R., Santoro M., Messina C. Familial oculopharyngeal muscular dystrophy with distal spread // Journal of Neurology. 2019. Vol. 230. P. 57-64. DOI: 10.1007/BF00313597.

21. Генодиагностика спиноцеребеллярной атаксии 6 типа (ген CACNA1A). [Электронный ресурс]. URL: <https://autoimmun.ru/guide/ekstrapiramidnye-narusheniya-i-ataksii/genodiagnostika-spinotserebellyarnoy-ataksii-6-tipa-gen-cacna1a/> (дата обращения: 07.06.2023).
22. Евтушенко С.К., Иванова М.Ф., Шаймурзин М.Р., Симонян В.А., Марусиченко Е.А., Палагута А.В. Окулофарингеальная миодистрофия. Научный обзор и описание клинического случая поздней диагностики заболевания у взрослого пациента // Международный неврологический журнал. 2014. № 7. С. 12-18.
23. Бродская Л.М., Куташов В.А., Ермоленко Н.А., Островерхова А.М., Воротников Г.Д. Мышечные дистрофии // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2015. № 11-5. С. 51-57.
24. Birch S.M. Assessment of systemic AAV-microdystrophin gene therapy in the GRMD model of Duchenne muscular dystrophy // Science translational medicine. 2023. Vol. 15. P. 677. DOI: 10.1126/scitranslmed.abo181.
25. Datta A., Sarmah D., Kaur H. Advancement in CRISPR/Cas9 Technology to Better Understand and Treat Neurological Disorders // Cellular and Molecular Neurobiology. 2023. Vol. 43. P. 1019-1035. DOI: 10.1007/s10571-022-01242-3.