

<https://doi.org/10.17116/jnevro201911902155>

Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика X-сцепленной спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди в Республике Саха (Якутия)

Н.Р. МАКСИМОВА¹, И.А. НИКОЛАЕВА², С.К. СТЕПАНОВА², М.Н. КОРОТОВ²

¹ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; ²ФГБУ «Республиканская больница №1 — Национальный центр медицины», Якутск, Россия

Цель исследования. Клиническое и молекулярно-генетическое описание спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди с X-сцепленным типом наследования в Республике Саха (Якутия) — РС(Я). **Материал и методы.** В «Республиканском генетическом регистре наследственной и врожденной патологии РС (Я)» зарегистрированы 6 больных из 4 якутских семей с диагнозом «спинально-бульбарная амиотрофия Кеннеди». Проведен клинико-генеалогический и молекулярно-генетический анализ X-сцепленной спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди в РС(Я). **Результаты и заключение.** Распространенность спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди в РС(Я) составляет 1,3 на 100 тыс. мужского населения, среди мужчин-якутов — 2,8 на 100 тыс. Под нашим наблюдением находились 6 больных из 4 неродственных якутских семей в возрасте от 33 до 60 лет. Дебют болезни — $45,1 \pm 4,4$ года. Клинические проявления заболевания сходны с описанными ранее в литературе. Всем больным проведена молекулярно-генетическая диагностика болезни в 1-м экзоне гена AR и выявлено увеличение длины амплифицированного фрагмента одного аллеля гена более 38 CAG-повторов. Наблюдали обратную корреляционную связь между возрастом начала заболевания и количеством CAG-повторов. В практику медико-генетического консультирования была внедрена методика ДНК-диагностики болезни Кеннеди с визуализацией в агарозном геле.

Ключевые слова: X-сцепленная спинально-бульбарная амиотрофия Кеннеди, якуты, ДНК-диагностика, AR.

Clinical and molecular-genetic characteristics of X-linked spinal-bulbar amyotrophy (Kennedy's disease) in the Sakha Republic (Yakutia)

N.R. MAKSIMOVA, I.A. NIKOLAEVA, S.K. STEPANOVA, M.N. KOROTOV

«Ammosov North-Eastern Federal University», Yakutsk, Russia; «Republican Hospital №1 — National Medical Center», Yakutsk, Russia

Objective. To perform a clinical-genealogical and molecular genetic analysis of X-linked spinal-bulbar amyotrophy (Kennedy's disease) in the Sakha Republic (Yakutia). **Material and methods.** Six patients, aged from 30 to 60 years, from 4 unrelated Yakut families registered in the Republican genetics registry of hereditary and congenital abnormalities of the Sakha Republic were studied. The average age of onset was 45.1 ± 4.4 years. A clinical-genealogical and molecular genetic methods were used. **Results and conclusion.** The prevalence of spinal-bulbar amyotrophy Kennedy in the Republic of Sakha (Yakutia) is 1.3 per 100 thousand, among Yakut men is 2.8 per 100 thousand. Clinical manifestations of the disease in the patients included in the study were similar to those described previously in the literature. Patients underwent molecular genetic diagnosis in exon 1 of the androgen receptor (AR) gene. All of them carried the allele with more than 38 CAG repeats. There was an inverse correlation between the age at disease onset and the number of CAG-repeats. A method of DNA diagnosis of Kennedy's disease with visualization on an agarose gel has been introduced in genetic testing.

Keywords: X-linked spinal-bulbar amyotrophy, Kennedy's disease, Yakuts, DNA diagnosis, AR.

Спинально-бульбарная амиотрофия Кеннеди, или болезнь Кеннеди (OMIM 313200) — это редкое нейродегенеративное заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования, проявляющееся у мужчин после 40 лет. Болезнь впервые была описана Кеннеди и соавт. в 1968 г. [1]. Частота заболевания в среднем составляет 1 на 40 тыс. населения, или 2,5 на 100 тыс. мужчин [2]. Средний возраст начала заболевания — $44,8 \pm 10,1$ года, период выжи-

ваемости — $27,3 \pm 2,3$ года, средний возраст смертности — $71,3 \pm 4,7$ года [3]. Реже описывают случаи начала болезни как в более раннем возрасте, так и после 70 лет [4, 5].

Основные клинические проявления заболевания — слабость и атрофии мышц в проксимальных отделах конечностей с фасцикулярными подергиваниями [1, 6, 7]. Спустя 7–10 лет после начала болезни наблюдаются проксимальный парез мимической мускулатуры и буль-

барные нарушения. Помимо перечисленных симптомов для данного заболевания характерны эндокринные нарушения, такие как гинекомастия, бесплодие, тестикулярная атрофия. Достаточно часто встречаются тремор рук интенционного типа, крампи при физической нагрузке, псевдогипертрофии икроножных мышц [6]. Болезнь характеризуется медленно прогрессирующим течением с весьма высокой продолжительностью жизни.

Данное заболевание относится к группе полиглутаминовых болезней, так как в пораженных мотонейронах выявляются внутриядерные белковые полиглутаминсодержащие включения [8—10]. Болезнь Кеннеди обусловлена повреждением гена андрогенного рецептора (*AR*), расположенного в локусе Xp11.2-12 [11]. Мутация заключается в экспансии tandemных CAG-повторов в 1-м экзоне гена *AR*. В норме число копий CAG составляет 10—36, тогда как больные амиотрофией Кеннеди имеют увеличенное число tandemных повторов — от 38 до 72.

В литературе описаны случаи гомозиготного носительства CAG-экспансии в гене *AR* у женщин, что сопровождалось развитием чрезвычайно «мягкого» фенотипа — крампи, тремора рук и редких периоральных фасцикуляций [12]. Более легкая тяжесть клинических проявлений у женщин-гомозигот по сравнению с мужчинами-гемизиготами обусловлена высоким уровнем стимуляции андрогенного рецептора у мужчин, что лежит в основе более выраженного дефекта транскрипционной регуляции. Соответственно, блокада андрогенного рецептора может иметь определенное терапевтическое значение. Имеются попытки лечения спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди на моделях у животных [13,14].

Дифференциальную диагностику проводят с боковым амиотрофическим склерозом, хронической формой виллоуского энцефаломиелимита, болезнью Кугельберга—Веландер III типа. В молодом возрасте также дифференцируют с синдромом Клайнфелтера, обусловленным карิโอотипом XXY.

В отечественной литературе исследований, посвященных болезням Кеннеди, немного [7, 15—17]. В Якутии до настоящего времени данное заболевание не изучалось.

Цель данного исследования — клиническое и молекулярно-генетическое описание спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди с X-сцепленным типом наследования в Республике Саха (Якутия) — РС(Я).

Материал и методы

В Республиканском генетическом регистре наследственной и врожденной патологии РС(Я) зарегистрированы 6 больных из 4 якутских семей с диагнозом «спинально-бульбарная амиотрофия Кеннеди». Во всех семьях с болезнью Кеннеди наблюдали X-сцепленный тип наследования болезни. Возраст больных составил от 33 до 60 лет, все имели инвалидность II—III группы. Обследование семьи начиналось с осмотра врачом-генетиком и заполнения специально составленного протокола, включающего сроки проявления признаков заболевания, данные неврологического осмотра, функциональных и инструментальных методов исследования, генеалогическую карту.

Для молекулярно-генетического исследования использована ДНК 6 больных с клиническим диагнозом «болезнь Кеннеди» и ДНК 10 сибсов из 4 неродственных якутских семей. Была использована ДНК, выделенная из образцов

Клинико-демографическая характеристика больных со спинально-бульбарной амиотрофией Кеннеди (n=6)

№ семьи/ДНК	Возраст начала заболевания, годы	Первые симптомы	Мышечная слабость, фасцикуляции	Эндокринные расстройства	Бульбарные расстройства	Удушье	ЭНМГ (синдром нарушения проведения)	Количество CAG-повторов
1/3790	50	Слабость верхних и нижних конечностей	Гипотрофия мышц верхней конечности (выраженная в мышцах тенара, гипотенара, межостных мышц) и нижних конечностей	Гинекомастия	Дисфония, атрофия, фасцикулярные подергивания мышц языка	—	Не проведена	44
1/AA3042	50	Слабость нижних конечностей, нарушение походки	Гипотрофия мышц верхних и нижних конечностей, фибрилляции в мышцах лица, верхних конечностей	Двусторонняя гинекомастия	Дисфагия, атрофия мышц языка	+	По смешанному типу, больше в проксимальных и корешковых сегментах	44
2/AA2952	47	Слабость нижних конечностей	Гипотрофия, фибрилляции мышц лица, верхних (в мышцах тенара, гипотенара, межостных) и нижних конечностей, тазового пояса	Гинекомастия справа	Дисфагия, атрофия мышц языка	+	По демиелинизирующему типу с преимущественным поражением проксимальных отделов, грубые следа	45
3/4250	40	Слабость нижних конечностей	Гипотрофия мышц предплечий, бедра, голени, фибрилляции языка	Гинекомастия, гипотонализм	Дисфагия	—	По смешанному преимущественно аксональному типу	51
3/4256	42	Слабость нижних конечностей	Гипотрофия мышц бедра, голени, фибрилляции языка	Гинекомастия, гипотонализм	Дисфагия	—	Синдром нарушения по типу аксональной нейропатии	51
4/AA4860	42	Общая слабость, нарушение походки	Фибрилляции в мышцах лица, верхних конечностей	Нет	Дисфония, атрофия, фасцикулярные подергивания мышц языка	—	По аксональному типу, по нервным стволам рук и ног умеренной степени, дистальный уровень	48

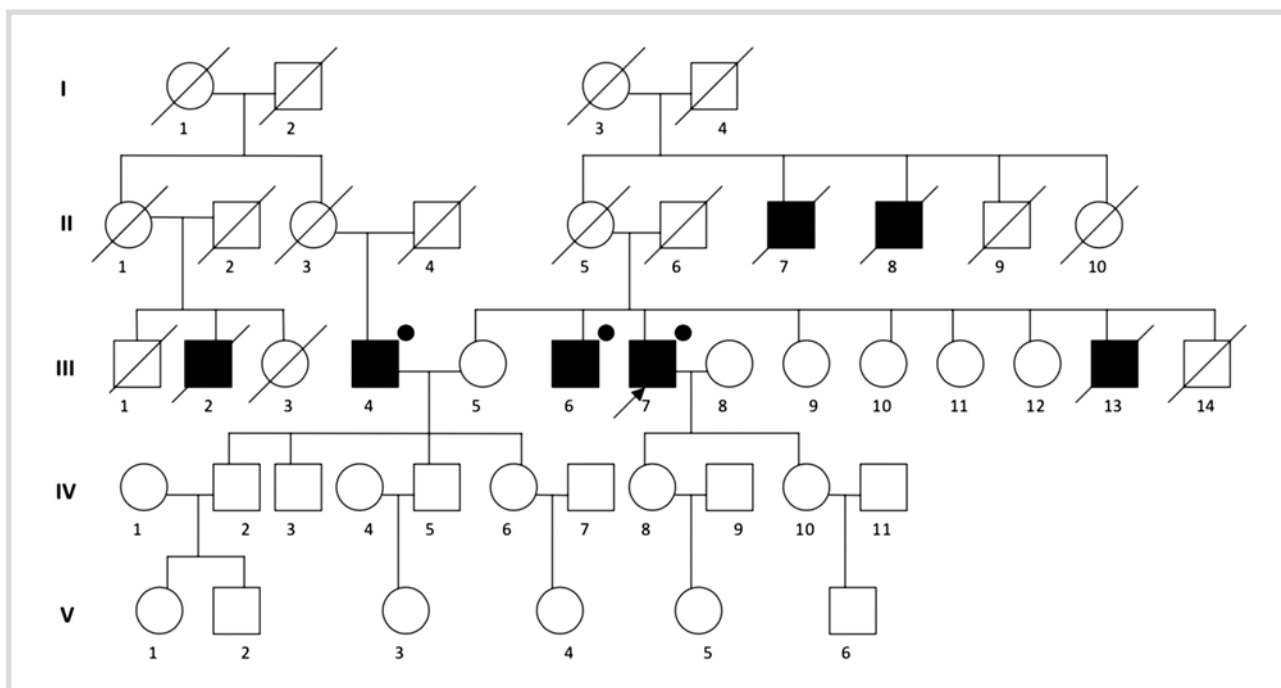


Рис. 1. Родословная 2 семей П. и С. из Верхнеколымского района.

Светлые значки — здоровые лица; темные — больные; прямая ДНК-диагностика болезни Кеннеди. Сестра пробанда вышла замуж за III4 — больного болезнью Кеннеди, у которого был двоюродный сибс III2 с выставленным в 80-е годы диагнозом Кугельберга—Веландер (предположительно больной с невыставленным диагнозом болезни Кеннеди).

цельной венозной крови, взятой из локтевой вены, смешанной с консервантом (0,5М ЭДТА). Кровь была взята с письменного согласия больных и их родственников с подписанием «Информированного согласия». ДНК выделяли из 9 мл периферической крови стандартным методом с использованием протеиназы К и последующей фенольно-хлороформной экстракцией. В качестве консерванта использовали 0,5М ЭДТА. Для молекулярно-генетических анализов использована ДНК с концентрацией 100 нг/мкл.

Для молекулярно-генетического анализа было взято 0,5—1 мкг геномной ДНК; по 0,2 мкМ флуоресцентно-меченного праймера (F: 5'-TTCCAGAGCGTGCGCGAAGT-3'; R: 5'-TTGGGGAGAACCATCCTCAC-3'), по 200 мкМ каждого нуклеозидтрифосфата; 0,5 единиц активности ДНК-полимеразы (Сибэнзим, Россия), буфер для полимеразной цепной реакции — ПЦР (Сибэнзим, Россия) 1,5 мМ MgCl₂, бетаин 1:2 (Сигма), 20—30 мкл минерального масла [11]. Результаты амплификации оценивали в автоматическом ДНК-анализаторе ABI PRISM 3100 (Applied Biosystems, США).

Результаты и обсуждение

Распространенность спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди в РС(Я) составляет 0,6 на 100 тыс. населения, среди мужского населения — 1,3 на 100 тыс., среди якутов — 1,4 на 100 тыс., среди мужчин-якутов — 2,8 на 100 тыс. якутов.

В РС(Я) болезнь Кеннеди встречается только среди якутского населения. Заболевание было зарегистрировано в 3 районах (Абыйский, Верхнеколымский, Нюрбинский),

но из 6 больных 4 родились в Верхнеколымском районе. Наблюдали 3 больных из 2 неродственных семей, и обе семьи породнились через сестру 2 больных (рис. 1). Пробанд III7 имел больного сибса III6, и также 2 сибса матери II7 и II8 были больны болезнью Кеннеди. Сестра вышла замуж за мужчину III4, который болен болезнью Кеннеди. Все больные родом из одного села Арылах Верхнеколымского района. Наблюдается положительная брачная ассортативность по национальному признаку в данном районе, где численность якутов низкая (25,9% от всего населения района), что может привести к выявлению гомозиготных носительниц болезни Кеннеди в следующем поколении.

Среди выявленных нами больных дебют болезни в среднем был в возрасте $45,1 \pm 4,4$ года (см. таблицу). Вначале появилась слабость в ногах и руках. В последующем, спустя 7—10 лет, возникли парез мимической мускулатуры и бульбарные нарушения.

При неврологическом осмотре со стороны глазодвигательных нервов патологии не выявляется. Жевательная мускулатура не страдает. Наблюдается парез мимической мускулатуры с фасцикуляциями. Выявляются бульбарные нарушения в виде поперхивания, дизартрии, атрофии мышц языка с фибриллярными подергиваниями. Объем движений в руках и ногах полный. Гипотрофия и гипотония мышц плечевого тазового поясов. Сила в проксимальных отделах конечностей снижена до 3 баллов. Глубокие рефлексы снижены до исчезновения. Походка «утинная». После неглубокого приседания больные поднимаются с трудом с помощью миопатических приемов. Электронейромиография (ЭНМГ) проведена 5 больным, были выявлены нарушения проводимости смешанного аксонально-

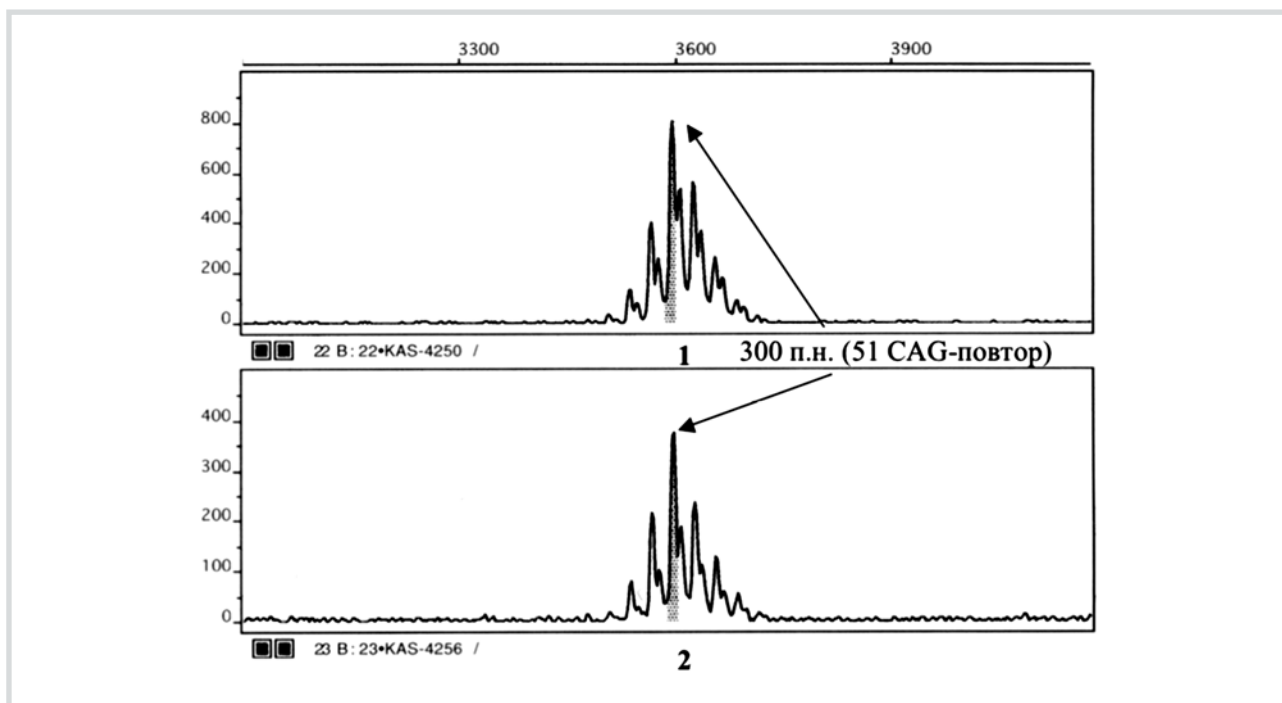


Рис. 2. Результаты фрагментного анализа размеров аллелей в гене *AR* на автоматическом ДНК-анализаторе ABI Prism 3100. Пациенты 1, 2 — больной сибсы с одним удлиненным аллелем до 300 п.н. (51 CAG-повтора).

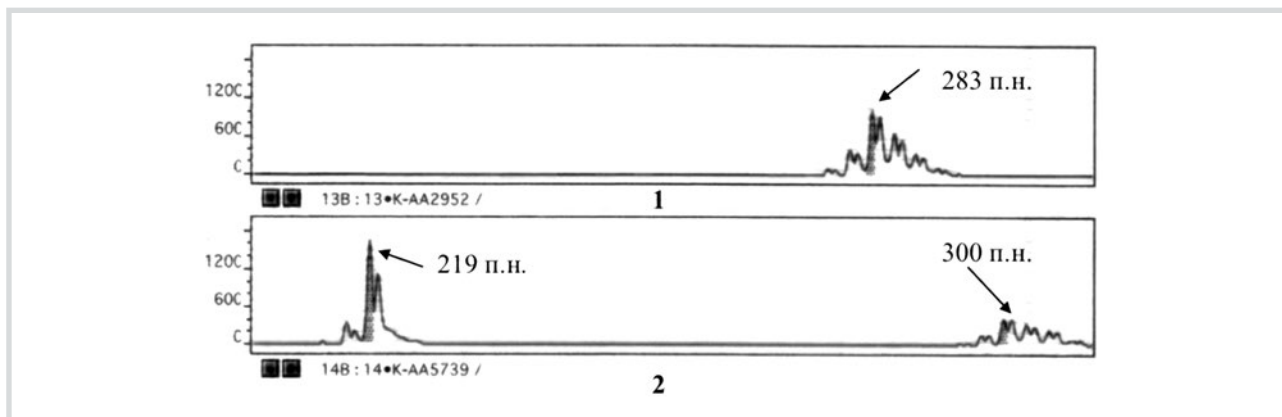


Рис. 3. Результаты фрагментного анализа размеров аллелей в гене *AR* на ДНК-анализаторе ABI Prism 3100.

1 — больной с одним удлиненным аллелем до 283 п.н. (45 CAG — повторов); 2 — гетерозиготная носительница, сестра одного из больных, имеет два аллеля: один — нормальной длины — 219 п.н. (24 CAG-повтора), второй — 300 п.н. (51 CAG-повтор).

демиелинизирующего характера по нервным стволам рук и ног с максимальным поражением в проксимальных корешковых сегментах.

Клинический полиморфизм болезни выражается в разнице возраста начала заболевания и темпах прогрессирования процесса. Бульбарные нарушения возникли у 3 (50%) больных спустя 10 лет с начала дебюта болезни, у остальных — через 5—6 лет. Из эндокринных расстройств у 5 больных отмечена гинекомастия, у 2 — гипогонадизм, у 4 — бесплодие.

Дифференциальную диагностику проводили с боковым амиотрофическим склерозом, болезнью Кугельберга—Веландер III типа.

Молекулярно-генетический анализ спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди. Для полного уточнения клиническо-

го диагноза спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди необходимо подтверждение заболевания молекулярно-генетическим методом. У всех тестируемых была проведена амплификация фрагмента ДНК, содержащего исследуемые области тринуклеотидных CAG-повторов в 1-м экзоне гена *AR*.

В результате у всех 6 больных длина амплифицированного фрагмента одного аллеля гена *AR* была более 38 CAG-повторов (рис. 2, 3, см. таблицу).

Кроме того, у одной из сестер с болезнью Кеннеди выявлено гетерозиготное носительство мутации в гене *AR*. Выявлено 2 аллеля: один с нормальной длиной (24 CAG-повтора), другой удлиненный (51 CAG-повтор) (см. рис. 3).

Наблюдается обратная корреляционная связь между возрастом начала заболевания и количеством CAG-

повторов (см. таблицу). Чем больше количество CAG-повторов, тем раньше начинается заболевание.

Быстрая ДНК-диагностика спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди. С целью быстрой молекулярно-генетической диагностики болезни Кеннеди с помощью амплификации тринуклеотидного участка гена *AR* методом ПЦР и электрофореза в 1% агарозном геле (рис. 4).

Подтверждением клинического диагноза «спинально-бульбарная амиотрофия Кеннеди» служило обнаружение у больного мужчины на электрофореграмме одного фрагмента ДНК длиной 257 п.н. и более (38 CAG-повторов и более). Обнаружение у женщин 2 различных фрагментов ДНК, один из которых имеет нормальную длину до 251 п.н. (до 36 CAG-копий), другой патологически удлинен и соответствует длине более 257 п.н. (экспансия CAG-повторов более 38 копий), говорит о гетерозиготном носительстве мутации в гене *AR*. Метод опробован на всех 6 пациентах и их 10 родственниках (см. рис. 4). Все 6 больных имели один аллель длиной более 257 п.н., сестра одного из больных имела два аллеля длиной 220 и 300 п.н., что подтверждает гетерозиготное носительство мутации в гене *AR*. Остальные 9 родственников были здоровы.

В РС (Я) консультативная и диагностическая помощь семьям с болезнью Кеннеди оказывается в медико-генетической консультации Республиканской больницы №1 — Национального центра медицины. Был разработан алгоритм медико-генетического консультирования при болезни Кеннеди, который включает в себя установление точного диагноза в семьях, определение генетического статуса с помощью методов ДНК-диагностики, в том числе и выявление гетерозиготного носительства у женщин, эффективную профилактику путем пренатальной диагностики плода на ранних сроках, оказание помощи при решении вопросов планирования семьи, психологической поддержки, социальной адаптации.

Также необходимо детальное обследование всех членов из отягощенных семей с использованием лаборатор-

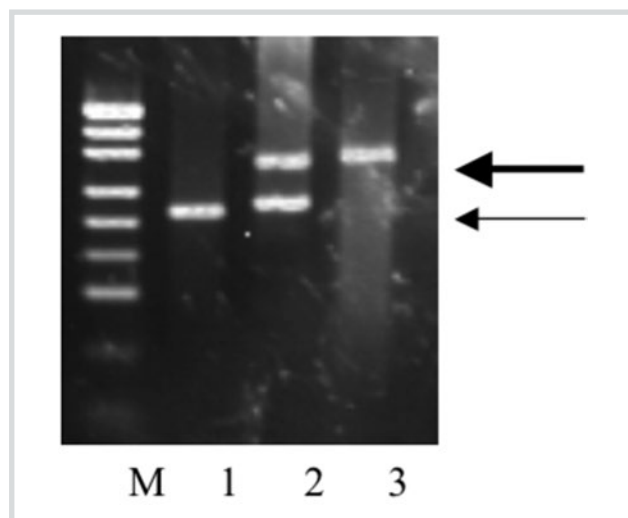


Рис. 4. Электрофореграмма продукта амплификации 1-го экзона гена *AR* в 1% агарозном геле.

Тонкая стрелка — нормальные аллели, толстая — мутантные аллели. М-маркер PUC19 + msp; 1 — здоровый мужчина; 2 — здоровая гетерозиготная носительница мутации; 3 — больной со спинально-бульбарной амиотрофией Кеннеди (увеличенное количество до 51 CAG-повтора).

но-инструментальных методов исследования и выделение группы высокого риска, представленной родственниками пробанда, которые могут являться гетерозиготными носителями гена болезни Кеннеди и имеют высокий риск передачи мутантного гена потомству. ДНК-диагностика, проводимая методом ПЦР и электрофореза в 1% агарозном геле, эффективна и способна определить мутантный аллель, содержащий удлиненные CAG-повторы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kennedy W, Alter M, Sung J. Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset: A sex-linked recessive trait. *Neurology*. 1968;18(7): 671-671. <https://doi.org/10.1212/wnl.18.7.671>
- Andrew S, Goldberg Y, Hayden M. Rethinking Genotype and Phenotype Correlations in Polyglutamine Expansion Disorders. *Human Molecular Genetics*. 1997;6(12):2005-2010. <https://doi.org/10.1093/hmg/6.12.2005>
- Guidetti D, Sabadini R, Ferlini A, Torrente I. Epidemiological survey of X-linked bulbar and spinal muscular atrophy, or Kennedy disease, in the province of Reggio Emilia, Italy. *European Journal of Epidemiology*. 2001;17(6): 587-591. <https://doi.org/10.1023/a:1014580219761>
- Doyu M, Sobue G, Mitsuma T, Uchida M, Iwase T, Takahashi A. Very late onset X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: mild clinical features and a mild increase in the size of tandem CAG repeat in androgen receptor gene. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1993;56(7):832-833. <https://doi.org/10.1136/jnnp.56.7.832>
- Echaniz-Laguna A, Rousso E, Anheim M, Cossee M, Tranchant C. A family with early-onset and rapidly progressive X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology*. 2005;64(8):1458-1460. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000158617.41819.f3>
- Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: МИА; 2002. [Illarioshkin SN, Ivanova-Smolenskaya IA, Markova ED. *DNK-diagnostika i mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie v neurologii*. М.: МИА; 2002. (In Russ.)].
- Клюшников С.А., Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Семейный случай спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди. *Нервные болезни*. 2008;1:32-35. Ссылка активна на 10.05.18. Доступно по: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/an_1_2008_32.pdf [Klyushnikov SA, Illarioshkin SN, Ivanova-Smolenskaya IA. *Semejnij sluchaj spinal'no-bul'barnoj amotrofii Kennedi*. *Nervnye Bolezni*. 2008;1:32-35. (In Russ.)].
- Figlewicz Dorrell R. The genetics of motor neuron diseases. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders*. 2003;4(4):225-231. <https://doi.org/10.1080/146608203100011287>
- Yamada M, Sato T, Tsuji S, Takahashi H. CAG repeat disorder models and human neuropathology: similarities and differences. *Acta Neuropathologica*. 2007;115(1):71-86. <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0287-5>
- Jourdan C, Lieberman AP. Spinal and bulbar muscular atrophy: a motoneuron or muscle disease? *Current Opinion in Pharmacology*. 2008;8(6):752-758. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.08.006>
- La Spada A, Wilson E, Lubahn D, Harding A, Fischbeck K. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature*. 1991;352(6330):77-79. <https://doi.org/10.1038/352077a0>

12. Schmidt B, Greenberg C, Allingham-Hawkins D, Spriggs E. Expression of X-linked bulbospinal muscular atrophy (Kennedy disease) in two homozygous women. *Neurology*. 2002;59(5):770-772. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.5.770>
13. Katsuno M, Adachi H, Doyu M, Minamiyama M, Sang C, Kobayashi Y, Inukai A, Sobue G. Leuprorelin rescues polyglutamine-dependent phenotypes in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature Medicine*. 2003;9(6):768-773. <https://doi.org/10.1038/nm878>
14. Yang Z, Chang YJ, Yu IC, Yeh S, Wu CC, Miyamoto H, Merry DE, Sobue G, Chen LM, Chang SS, Chang C. ASC-J9 ameliorates spinal and bulbar muscular atrophy phenotype via degradation of androgen receptor. *Nature Medicine*. 2007;13(3):348-353. <https://doi.org/10.1038/nm1547>
15. Бадалян Л.О., Темин П.А., Заваденко Н.Н., Архипов Б.А., Каме-
ных Л.Н. Поздно прогрессирующая рецессивная X-сцепленная прок-
симальная спинально-бульбарная амиотрофия. *Журнал невропатоло-
гии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1987;11:1606-1609. [Badalian LO,
Tomin PA, Zavadenko NN, Archipov BA, Kamennukh LN. *Zhurnal Nev-
ropatologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 1987;11:1606-1609. (In Russ.)].
16. Петрухин А.А. Молекулярная диагностика и медико-генетический прогноз
спинальной и бульбарной амиотрофии Кеннеди у детей и подростков: Дис.
... канд. мед. наук. М. 1996. Ссылка активна на 10.05.18. Доступно по:
[http://www.dslib.net/infekcion-bolezni/molekuljarnaja-diagnostika-i-mediko-
geneticheskij-prognoz-spinalnoj-i-bulbarnoj.html](http://www.dslib.net/infekcion-bolezni/molekuljarnaja-diagnostika-i-mediko-
geneticheskij-prognoz-spinalnoj-i-bulbarnoj.html) [Petruhin AA. *Molekulyar-
naya diagnostika i mediko-geneticheskij prognos spinal'noj i bul'barnoj amiotrofii
Kennedi u detej i podrostkov*: Dis. ... kand. med. nauk. M. 1996. (In Russ.)].
17. Шагина О.А., Миронович О.Л., Забненкова В.В., Галеева Н.М., Близ-
нец Е.А., Чухрова А.Л., Поляков А.В. Экспансия CAG-повтора в эк-
зоне 1 гена AR у больных спинальной амиотрофией. *Медицинская
генетика*. 2017;16(9):31-36. [Shchagina OA, Mironovich OL, Zabnenko-
va VV, Galeeva NM, Bliznetz EA, Chuchrova AL, Polyakov AV. CAG ex-
pansion in exon 1 of the AR gene in Russian spinal atrophy patients. *Medi-
cal Genetics*. 2017;16(9):31-36. (In Russ.)].

Поступила 13.07.18