

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.А. Таппахов, Т.Е. Попова

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СПАСТИЧЕСКИЕ ПА-
РАПЛЕГИИ: С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ КЛИНИКО-
ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.01

УДК 616-009.12

В статье приведен обзор современной литературы о генетических механизмах и клинических проявлениях различных подтипов наследственных спастических параплегий, обсуждаются дифференциальная диагностика и современные возможности терапии.

Ключевые слова: наследственные спастические параплегии, болезнь Штрюмпеля, ген *SPG*, тонкое мозолистое тело, болезни двигательного нейрона, спастичность, атаксия.

The article reviews the genetic basis and clinical manifestations of various subtypes of HSP, discusses differential diagnosis and modern treatment options.

Keywords: hereditary spastic paraplegia, Strumpel disease, *SPG* gene, thin corpus callosum, motor neuron diseases, spasticity, ataxia.

Введение. Наследственные спастические параплегии (НСП) представляют собой генетически и клинически гетерогенную группу нейродегенеративных заболеваний, основным проявлением которых является повышение мышечного тонуса (спастичность) и слабость преимущественно в нижних конечностях вследствие поражения пирамидных трактов [5, 16].

Первое научное описание заболевания принадлежит германскому неврологу Адольфу фон Штрюмпелю. Он в 1880-х гг. наблюдал семью, в которой отец и двое братьев страдали спастичностью и слабостью в нижних конечностях [7]. На сегодняшний день в каталоге OMIM зарегистрировано 82 генетические формы НСП, которые характеризуются аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным или X-сцепленным типом наследования, обозначаются как *SPG* (*Spastic Paraplegia Genes*) и нумеруются в порядке картирования гена (1–82). Кроме того, 1–2% пациентов с НСП могут иметь митохондриальный тип наследования [6].

Данный обзор посвящен общим вопросам клинической картины, генетической основе, методам диагностики и лечебным возможностям НСП.

Распространенность. В ходе крупного метаанализа, включавшего результаты 22 исследований и охватившего более 14 тыс. пациентов из

16 стран, средняя распространенность всех подтипов НСП составила 1,8 на 100 000 населения. Наиболее распространенными НСП с аутосомно-доминантным типом наследования были *SPG4* и *SPG3A*, в то время как *SPG11* и *SPG15* преобладали по частоте среди НСП с аутосомно-рецессивным типом наследования [27]. Следует отметить, что наряду с широко распространенными формами существуют внутрисемейные случаи, которые часто помимо классической симптоматики имеют дополнительные плюс-признаки [6]. Генетическая диагностика последних стала возможной преимущественно с внедрением секвенирования нового поколения.

Патофизиология. Широкий спектр молекулярно-генетических подтипов НСП обусловлен длинной протяженностью кортико-спинального тракта. Ведущее значение в развитии НСП принадлежит мутациям в генах, ответственных за митохондриальный метаболизм, аксональный транспорт,

состояние эндоплазматического ретикулаума (ЭПР), лизосомальную аутофагию и др. [5, 9]. На рис. 1 представлены патофизиологические механизмы развития данного заболевания.

Клиническая картина. Заболевание может дебютировать практически в любом возрасте: от первого года жизни до 80 лет. Аутосомно-доминантные формы начинают проявляться раньше в отличие от форм с аутосомно-рецессивным типом наследования [1].

Классическим проявлением большинства случаев НСП является прогрессирующее нарушение походки. Отличительной особенностью является превалирование спастичности в приводящих и задних мышцах бедра, а также камбаловидных мышцах, которые могут быть слегка асимметричными. На ранних стадиях болезни спастичность возникает при отсутствии слабости конечностей и проявляется только во время ходьбы и исчезает в покое. По мере прогрессирования заболевания спастичность наблюдается

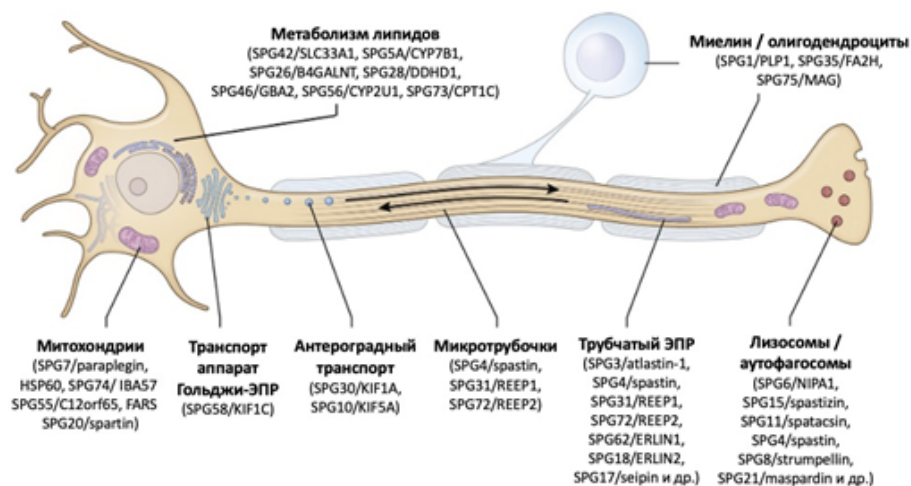


Рис. 1. Механизмы развития наследственных спастических параплегий (по Blackstone С., 2019; адаптировано на русский язык авторами)

ТАППАХОВ Алексей Алексеевич – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. УНП нейропсихиофизиологических исследований Клиники СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. Центра нейродегенеративных заболеваний ЯНЦ КМП, dralex89@mail.ru; **ПОПОВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., зам. директора по науке ЯНЦ КМП, проф. МИ СВФУ им. М. К. Аммосова, tata2504@yandex.ru.

и в покое, присоединяются парезы. В верхних конечностях часто определяется гиперрефлексия без спастичности [1, 23].

Мочевые расстройства, связанные с нестабильностью детрузора или диссинергией сфинктера детрузора, наблюдаются часто и возникают преимущественно на поздних стадиях заболевания [12].

У пациентов с НСП также наблюдается нарушение вибрационной чувствительности, которое объясняется дегенерацией задних столбов спинного мозга [22].

По клиническому фенотипу НСП классифицируются на «чистые» («простые», «неосложненные») и «сложные» («комплексные», «осложненные», SPG-плюс синдромы) подтипы. «Чистые» НСП характеризуются наличием пирамидной недостаточности (пара- или тетрапарезов, спастичности, гиперрефлексии, патологических разгибательных знаков), которая может сочетаться с нарушением функции сфинктеров и потерей глубокой чувствительности (вследствие дегенерации задних столбов) [17]. «Сложные» НСП включают помимо спастической параплегии другие неврологические и экстракраниальные признаки (табл. 1) [7, 17, 18].

«Чистые» НСП чаще ассоциируются с аутосомно-доминантным типом наследования. «Комбинированный» фенотип заболевания встречается преимущественно в семьях с аутосомно-рецессивным типом наследования и выявляется в странах с высоким уровнем близкородственных браков, где распространенность может достигать 5,75 на 100 000 населения [3, 13, 16].

Аутосомно-доминантные формы НСП. Около 70-80% пациентов с

аутосомно-доминантным типом наследования имеют «чистый» фенотип НСП, из них более 40% обусловлены мутацией в гене *SPAST (SPG4)* [11]. В России, по результатам обследования 90 семей с НСП, доля SPG4 составила 56%, в подгруппе доминантных форм – 68% [4].

Ген *SPAST* расположен на 2-й хромосоме (локус *2p22.3*), состоит из 90 тыс. п.н., содержит 17 экзонов и кодирует энзим спастин, который принадлежит к AAA-протеинам (АТФаза, ассоциированная с различными клеточными активностями). Обнаружены две изоформы спастина: 1) изоформа М87, экспрессия которой выявлена как в спинном, так и в головном мозге; 2) изоформа М1, экспрессия которой определена исключительно в спинном мозге. Функция фермента заключается в разделении длинных микротрубочек на более короткие. Короткие микротрубочки способны быстро и согласованно перемещаться внутри аксона, обеспечивая его рост и образование новых аксональных ветвей [10, 24].

Средний возраст начала SPG4 составляет 31,7 лет, проявляется изолированной спастичностью нижних конечностей с нарушением функции мочевого пузыря, выпадением вибрационной чувствительности или без таковых. В 5–10% случаев может выявляться атаксия и поражение периферических нервов, а когнитивные нарушения, экстрапирамидные расстройства, дизартрия и дисфагия обнаруживаются менее чем у 5% пациентов [19, 22].

SPG3 является вторым по распространенности вариантом аутосомно-доминантных НСП (5-10%), обусловлен мутацией в гене *ATL1*. Ген *ATL1* локализован на 14-й хромосо-

ме (локус *14q22.1*) и кодирует белок атластин-1, который принадлежит к семейству мембраносвязанных, локализованных в эндоплазматических ретикулах ГТФаз, и совместно со спатином участвует в мембранном транспорте, росте аксонов, морфогенезе эндоплазматического ретикула и аппарата Гольджи. Клинически характеризуется «чистой» спастической параплегией, однако в отличие от SPG4 имеет значительно ранний возраст начала заболевания (5,6 лет против 31,7 лет) и частое развитие аксональной моторной невропатии (в 25% случаев) [11, 19].

Третьим по распространенности подтипом аутосомно-доминантных НСП является SPG31, который связан с мутацией в гене *REEP1*. Ген *REEP1* локализован на 2-й хромосоме (локус *2p11.2*), кодирует белок 1, повышающий экспрессию рецептора. Функция данного белка недостаточно изучена, но, вероятно, он участвует в функционировании микротрубочек и ЭПР. SPG31 имеет два пика заболеваемости: в первом и четвертом десятилетиях. Клинически проявляется также «чистой» спастической параплегией, однако частота аксональной невропатии достигает 50% [19, 23].

Аутосомно-рецессивные НПС. Основными подтипами аутосомно-рецессивных форм НПС являются SPG11 и SPG15. Причиной развития SPG11 являются мутации в гене *KIAA1840 (SPG11)*, который локализован на 15-й хромосоме (локус *15q21.1*) и кодирует белок спатаксин, участвующий в росте нейронов и переносе внутриклеточных компонентов. Заболевание дебютирует в возрасте от 4 до 36 лет. В большинстве случаев представлен когнитивными нарушениями

Таблица 1

Клинические проявления «сложных» («комбинированных») НСП (SPG-плюс)

Группа признаков	Клинические проявления
Неврологические признаки	
Мозжечковые нарушения	Атаксия, нистагм, тремор
Поражение периферических нервов	Аксональные и демиелинизирующие невропатии
Когнитивные нарушения	Деменция, умственная отсталость
Миопатия	Наружная офтальмоплегия, птоз
Экстрапирамидные нарушения	Паркинсонизм, хорея, дистония
Пароксизмальные расстройства	Эпилептические припадки
Нейровизуализационные признаки	Лейкодистрофия, тонкое мозолистое тело, атрофия спинного мозга, накопление железа, атрофия мозжечка
Экстракраниальные признаки	
Зрительные нарушения	Катаракта, атрофия зрительного нерва, ретинит, дегенерация желтого тела
Дизморфические проявления	Микро- и макроцефалия, лицевые дизморфизмы, низкий рост
Ортопедические аномалии	Сколиоз, вывих бедра, деформации стопы

или трудностями в обучении, спастический парапарез развивается на 2-м десятилетии. Более чем у половины пациентов наблюдаются дизартрия, атаксия, аксональная моторная невропатия или тяжелые мочевые расстройства. Нередко поражаются и верхние конечности, развиваются амиотрофии, *res cavus*, леводопа-чувствительный паркинсонизм, оромандибулярная дистония, эпилептические приступы и снижение остроты зрения вследствие дегенерации желтого пятна [7, 16, 23]. На магнитно-резонансных томограммах головного мозга можно выявить истончение мозолистого тела (SPG11 – наиболее частый вариант НСП с тонким мозолистым телом), симптом «уши рыси», а также легкое расширение желудочков, атрофию коры и мягкие симметричные изменения перивентрикулярного белого вещества (рис. 2) [20, 21, 27].

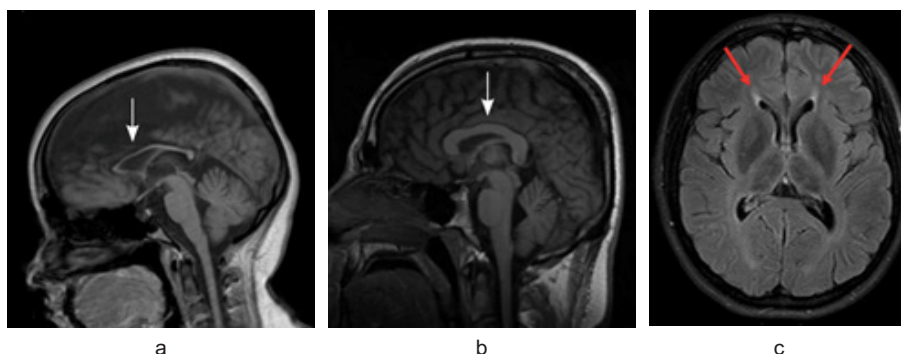


Рис. 2. МРТ головного мозга у пациента с SPG11: а – тонкое мозолистое тело; б – контроль; с – симптом «уши рыси» на FLAIR-режиме МРТ (по F. Da Graca et al., 2019; Rajakulendran S. et al., 2011)

Подтип SPG15 (синдром Kjellin) ассоциирован с мутациями в гене *ZFYVE26*, который локализован на 14-й хромосоме (локус *14q24.1*) и кодирует белок спастизин, участвующий в росте аксонов спинальных нейронов и лизосомальной аутофагии. Аутофагия позволяет клеткам адаптироваться к изменениям окружающей среды, координируя деградацию и утилизацию клеточных компонентов [11]. Клиниче-

ски SPG15 похож на SPG11, хотя аксональная невропатия может быть более выраженной, а паркинсонизм встречается чаще [23].

Подтип SPG7 связан с мутациями в гене *SPG7 / PGN* (локус *16p24.3*), который кодирует белок параплегин – митохондриальную протеиназу, участвующую в деградации мисфолдинговых белков и созревании рибосом [9]. Данный подтип отличается более поздним началом (средний возраст 41,7 года), проявляется спастичностью нижних конечностей в сочетании с мозжечковой атаксией, которая наблюдается у 57–90% пациентов. Кроме того, может быть наличие проксимальной миопатии и прогрессирующей наружной оптальмоплегии. Хотя большинство случаев имеют аутосомно-рецессивный тип, встречаются также редко семьи с аутосомно-доминантным типом наследования [23].

могут быть минимальные неврологические нарушения.

МРТ у большинства пациентов с НСП выявляет истончение спинного мозга. Гиперинтенсивность спинного мозга на T2-взвешенных изображениях должна побудить врача к поиску других приобретенных причин спастического парапареза. Атрофия мозжечка чаще выявляется при SPG7 [20, 23]. В табл. 2 представлены изменения на МРТ при различных подтипах НСП.

Согласно данным табл. 2, истончение мозолистого тела (*thin corpus callosum*) является одним из распространенных МРТ-признаков при аутосомно-рецессивных НСП (особенно при SPG11 и SPG15) и может нацелить на правильный диагноз [1, 14]. В связи с этим мы просуммировали в табл. 3 клинические проявления НСП, сопровождающихся тонким мозолистым телом.

Электронейромиография выявляет дистальную аксональную моторную невропатию у половины пациентов с НСП, чаще при SPG7, SPG11 и SPG15. Транскраниальная магнитная стимуляция обнаруживает выпадение или удлинение времени центрального моторного проведения [7, 23].

В табл. 4 представлена дифференциальная диагностика НСП с другими заболеваниями.

Прогноз. Все подтипы носят прогрессирующий характер, в то же время наблюдается широкая вариабельность темпа нарастания симптомов. Высокая степень инвалидизации и быстрый темп прогрессирования характерны для SPG11. При «чистых» НСП пациенты редко утрачивают функцию передвижения, походка затрудняется за счет спастичности при относительно легкой мышечной слабости или в отсутствии ее, у этих же пациентов возможны периоды стабилизации состояния. Обнаружена зависимость между возрастом дебюта и темпом прогрессирования НСП: при раннем начале наблюдается «мягкое» течение, в то

Диагностика. Для подтверждения молекулярного диагноза НСП необходимо проведение молекулярно-генетического анализа. В то же время ключ к диагнозу дают данные клинической картины, в особенности наличие спастичности, которая развивается при отсутствии мышечной слабости или при ее минимальном проявлении. При анализе родословной следует учитывать, что у некоторых членов семьи

Таблица 2

Нейровизуализационные изменения при НСП (по F. Da Graca et al., 2019)

Признак	Подтипы НСП
Тонкое мозолистое тело	SPG4, SPG7, SPG11, SPG15, SPG18, SPG21, SPG35, SPG46, SPG47, SPG49, SPG50, SPG54
Атрофия спинного мозга	SPG4, SPG6, SPG8
Симптом «уши рыси»	SPG11, SPG15
Расширение желудочков	SPG1, SPG4 (редко)
T2-гиперинтенсивность белого вещества	SPG2, SPG11, SPG5, SPG35
Билатеральный T2-гипоинтенсивный сигнал от бледных шаров	SPG28, SPG35, SPG43
Гидромиелия на грудном отделе	SPG56

Таблица 3

Клинический полиморфизм аутосомно-рецессивных НСП с тонким мозолистым телом

Тип	Локализация гена / продукт	Возраст дебюта	Дополнительные синдромы	Нейровизуализация
SPG7	<i>16q24.3</i> / параплегин	Детский, взрослый	МА, наружная офтальмоплегия, НПВ, сколиоз, атрофия ЗН	Диффузная атрофия коры и мозжечка, ИБВГМ
SPG11	<i>15q21.1</i> / спатаксин	Детский, взрослый	МА, КН, БАС-подобный синдром, амиотрофии, дисфагия, невропатия, ПДЖП	Признак «уши рыси» (“ears-of-the-lynx”), легкая дилатация желудочков, атрофия коры
SPG15	<i>14q24.1</i> / спастизин	Ювенильный, взрослый	Дистальная амиотрофия рук, дизартрия, снижение слуха, дегенерация сетчатки, редко – невропатии, психозы, МА, паркинсонизм, эпилепсия, <i>pes cavus</i>	Диффузная атрофия коры, легкие ИБВГМ
SPG21	<i>15q22.31</i> / маспардин	Ювенильный, взрослый	КН, экстрапирамидные или мозжечковые знаки, бульбарные расстройства	Атрофия лобно-височных отделов
SPG44*	<i>1q42.13</i> / коннексин	Ювенильный, взрослый	МА, КН, снижение слуха, фебрильные судороги, сколиоз	Лейкодистрофия
SPG46*	<i>9p13.3</i> / глюкозил-церамидаза	Детский	МА, кифосколиоз, <i>pes cavus</i> , олигофрения, тремор головы, дизартрия, КН, недоразвитие яичек, бесплодие, катаракта	Вариабельная атрофия коры и мозжечка
SPG50*	<i>7q22.1</i> / AP4M1	Первые годы жизни	Спастический тетрапарез, тяжелая олигофрения, псевдобульбарный синдром, нарушение функции сфинктеров, рекуррентные респираторные инфекции, дизморфизмы, центральное апноэ, судороги	Вентрикуломегалия, атрофия мозжечка
SPG55*	<i>12q24.31</i> / C12ORF65	Детский, юношеский	Прогрессирующее снижение зрения, атрофия ЗН, страбизм, дистальная невропатия, КН, лицевые дизморфизмы	Тонкое мозолистое тело
SPG56*	<i>4q2</i> / CYP2U1	Детский	Аксональная невропатия, дистония, КН	ИБВГМ, кальцификация базальных ганглиев
SPG63*	<i>1p13.3</i> / AMPD2	Детский	Невысокий рост	ИБВГМ
SPG71*	<i>5p13.3</i> / ZFR	Неонатальный	Спастический парапарез	Тонкое мозолистое тело

Примечание. МА – мозжечковая атаксия, НПВ – надъядерный паралич взора, ЗН – зрительный нерв, КН – когнитивные нарушения, ПДЖП – пигментная дегенерация желтого пятна, ИБВГМ – изменения белого вещества головного мозга, * – описаны в единичных семьях.

время как манифестация в позднем возрасте сопровождается быстрым прогрессированием [1, 23].

Лечение. В настоящее время лечение НСП остается симптоматическим и направлено на борьбу со спастичностью, крампи и деформациями. Для сохранения мобильности необходимо раннее использование ортезов на лодыжки и стопы. При использовании ботулинического токсина рекомендуется сочетать с физическими методами реабилитации для получения лучшего результата [1, 15, 23]. Оральные спазмолитики (баклофен и тизанидин) применяются для снижения спастичности, хотя большинство пациентов не отмечают какого-либо эффекта. Это обусловлено тем, что данные препараты плохо проникают через гематоэнцефалический барьер, следовательно, для получения терапевтического эффекта необходим прием больших доз, что не-

избежно приведет к развитию побочных эффектов. В то же время хороший антиспастический эффект можно получить при интратекальном введении баклофена (intrathecal baclofen therapy – ITB) [2, 23]. Для улучшения ходьбы имеются данные об успешном применении функциональной электрической стимуляции общих малоберцовых нервов с двух сторон и хронической стимуляции спинного мозга [8, 25, 26].

Генная терапия заболевания не разработана, что связывают с многочисленными патофизиологическими механизмами, редкостью определенных генетических подтипов НСП, а также медленным течением в большинстве случаев. Тем не менее, исследования, направленные на изучение специфических методов лечения, продолжают уточняться патофизиологические пути и устанавливаются терапевтические мишени [23].

Заключение. НСП представляют обширную группу заболеваний с широкой клинической и молекулярно-генетической гетерогенностью. Особенно сложной остается диагностика аутосомно-рецессивных подтипов, для которых характерно развитие плюс-симптомов. Внедрение в клиническую практику диагностических панелей существенно помогает диагностике, в то же время недоступность исследования в удаленных от Центральной России регионах и относительная высокая стоимость создают определенные проблемы. Авторы искренне надеются, что информация, представленная в настоящей статье, повысит настороженность врачей-неврологов, педиатров, генетиков, терапевтов в отношении НСП и поможет провести своевременную дифференциальную диагностику для исключения других причин спастических параплегий и улучшит ведение

Таблица 4

Дифференциальная диагностика НСП с другими заболеваниями, сопровождающимися развитием спастического парализа

Заболевание	Клинические особенности
Адренолейкодистрофия	X-сцепленное рецессивное наследование (болеют исключительно лица мужского пола), повышение уровня очень длинноцепочечных жирных кислот в крови, признаки надпочечниковой недостаточности, очаги демиелинизации по данным МРТ головного и спинного мозга, обнаружение мутации в гене <i>ABCD1</i>
Болезнь Пелицеуса-Мерцбахера	Взрослая форма дебютирует в 20-30 лет, проявляется спастическими парезами, интеллектуальными нарушениями и нарушением координации. На МРТ головы выявляется диффузное поражение белого вещества полушарий мозга и кортико-спинальных трактов. Обнаруживаются мутации в гене <i>PLP-1</i>
Боковой амиотрофический склероз	Превалирование парезов над спастичностью, наличие признаков поражения периферического моторного нейрона, прогрессирующее течение, отсутствие наследственной отягощенности, отсутствие нарушений вибрационной чувствительности, развитие бульбарных и дыхательных нарушений, данные ЭМГ (переднероговое поражение)
Детский церебральный паралич, спастическая диплегия (болезнь Литтля)	Наличие повреждающих факторов в перинатальном периоде, непрогрессирующее (стационарное) течение, возможна компенсация неврологического статуса
Спиноцеребеллярные атаксии	Превалирование атаксии (СЦАЗ может начинаться с пареза), превалирование парезов над спастичностью, наличие экстракраниальных поражений (сердца, поджелудочной железы, глаз и кожи при болезни Фридрейха), молекулярно-генетический анализ
Артерио-венозные мальформации спинного мозга	Ступенчатое или подострое начало; подтверждается МРТ или КТ с контрастированием
Паранеопластическая миелопатия	Подострое начало, сочетание с мозжечковой атаксией, полиневропатией, ускорение СОЭ, выявление антинейрональных антител (чаще GAD-65 антитела)
B12-дефицитная миелопатия	Факторы риска (атрофический гастрит, гастрэктомия, резекция желудка и др.), макроцитарная анемия, гиперинтенсивный T2-сигнал от задних столбов спинного мозга на МРТ, низкое содержание витамина B12, обратное развитие при назначении витамина B12
ВИЧ-миелопатия	Положительный анализ на ВИЧ
Сирингомиелия	Диссоциированное расстройство чувствительности, чаще на шейно-грудном уровне, сочетается с status disraphicus или опущением миндалин мозжечка, сирингомиелитическая киста, по данным МРТ
Рассеянный склероз, болезнь Девика	Превалирование парезов над спастичностью, снижение брюшных рефлексов, зрительные расстройства, ремиттирующий характер прогрессирования, наличие очагов демиелинизации в головном и спинном мозге, по данным МРТ

пациентов с рассмотрением также возможности проведения ботулинической терапии и имплантации баклофеновой помпы.

Литература

- Белоусова Е.Д. Наследственные спастические параличи / Е.Д. Белоусова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – №1. – С. 89-95.
- Belousova E.D. Hereditary spastic paraplegia / E.D. Belousova // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2010. – Vol. 1. – P. 89-95.
- Интракраниальная баклофеновая терапия в России: результаты годового применения национального регистра / Е.В. Филатов, А.Р. Биктимиров, А.И. Симатов [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2020. – №12(1). – С. 79-83.
- Intrathecal baclofen therapy in Russia: results of the annual application of the national register / E.V. Filatov, A.R. Biktimirov, A.I. Simatov [et al.] // Modern technologies in medicine. – 2020. – Vol. 12(1). – P. 79-83. DOI:10.17691/stm2020.12.1.10
- Майорова Н.Г. Случай редкого фенотипа наследственной спастической параличи / Н.Г. Майорова, В.А. Павлов // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – № 1(4). – С. 71-74.
- Mayorova N.G. The case of a rare phenotype of hereditary spastic paraplegia / N.G. Mayorova, V.A. Pavlov // Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2014. – Vol. 1(4). – P. 71-74.
- Наследственная спастическая параличия 4-го типа у российских больных / Г.Е. Руденская, В.А. Кадникова, О.П. Сидоров [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – №119(11). – С. 11-20.
- Hereditary spastic paraplegia type 4 in Russian patients / G.E. Rudenskaya, V.A. Kadnikova, O.P. Sidorov [et al.] // S.S. Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry. – 2019. – Vol. 119(11). – P. 11-20. DOI:10.17116/jnevro201911911111
- Наследственные атаксии и параличи / С.Н. Иллариошкин, Г.Е. Руденская, И.А. Иванова-Смоленская [и др.]. – М.: МЕДПресс-информ. – 2006. – 416 с.
- Hereditary ataxia and paraplegia / S.N. Illarionovskiy, G.E. Rudenskaya, I.A. Ivanova-Smolenskaya [et al.]. – M.: MEDPress-inform. – 2006. – 416 p.
- Наследственные спастические параличи и генотипы: современные возможности диагностики / Г.Е. Руденская, В.А. Кадникова, Ф.В. Коновалов [и др.] // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей по материалам IV Национального конгресса. – М., 2017. – С. 263-266.
- Hereditary spastic paraplegia and genocopy: modern diagnostic capabilities / G.E. Rudenskaya, V.A. Kadnikova, F.V. Kononov [et al.] // Parkinson's disease and movement disorders: a guide for physicians based on the materials of the IV National Congress. – M., 2017. – P. 263-266.
- Трудности диагностики дебюта спастической параличи 11-го типа у ребенка / П.В. Москалева, Е.Э. Вайман, Н.А. Шнайдер [и др.] // Трудный пациент. – 2019. – №17(1-2). – С. 42-48.
- Difficulties in diagnosing the debut of spastic paraplegia type 11 in a child / P.V. Moskalova, E.E. Wyman, N.A. Schneider [et al.] // Difficult patient. – 2019. – Vol. 17(1-2). – P. 42-48. DOI:10.24411/2074-1995-2019-10007
- Хроническая стимуляция спинного мозга при болезни Штрюмпеля: первое клиническое наблюдение / О.А. Гуца, А.А. Кашеев, А.В. Карабанов [и др.] // Неврологический журнал. – 2015. – №20(6). – С. 22-27.
- Chronic spinal cord stimulation in Strumpel disease: the first clinical observation / O.A. Gushcha, A.A. Kashcheev, A.V. Karabanov [et al.] // Neurological journal. – 2015. – Vol. 20(6). – P. 22-27. DOI:10.18821/1560-9545-2015-20-6-22-27
- Aleem A. Hereditary spastic paraplegias. clinical spectrum and growing list of genes / A. Aleem. – 2017. – 32 p. – URL: www.smgebooks.com (дата обращения: 25.05.2020)

10. Baas P.W. Axonal transport of microtubules: the long and short of it / P.W. Baas, C. Vidya Nadar, K.A. Myers // *Traffic*. – 2006. – Vol. 7(5). – P. 490-498. DOI:10.1111/j.1600-0854.2006.00392.x
11. Blackstone C. Hereditary spastic paraplegia / C. Blackstone // *Handbook of clinical neurology*. – 2018. – Vol. 148. – P. 633-652. DOI:10.1016/B978-0-444-64076-5.00041-7
12. Bladder dysfunction in hereditary spastic paraplegia: a clinical and urodynamic evaluation / M. Fourtassi, S. Jacquin-Courtois, M. Scheiber-Nogueira [et al.] // *Spinal Cord*. – 2012. – Vol. 50(7). – P. 558-562. DOI:10.1038/sc.2011.193
13. Boukhris A. Tunisian hereditary spastic paraplegias: clinical variability supported by genetic heterogeneity / A. Boukhris, G. Stevanin, I. Feki // *Clin Genet*. – 2009. – Vol. 75(6). – P. 527-536. DOI:10.1111/j.1399-0004.2009.01176.x
14. Expanding the clinical spectrum of SPG11 gene mutations in recessive hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum / A. Al-eem, N. Abu-Shahba, D. Swistun [et al.] // *Eur J Med Genet*. – 2011. – Vol. 54(1). – P. 82-85. DOI:10.1016/j.ejmg.2010.10.006
15. Functional effects of botulinum toxin type-A treatment and subsequent stretching of spastic calf muscles: a study in patients with hereditary spastic paraplegia / M. Niet, S. Bot, B. Warrenburg [et al.] // *J Rehabil Med*. – 2015. – Vol. 47(2). – P. 147-153. DOI:10.2340/16501977-1909
16. Hereditary spastic paraplegia: clinical and genetic hallmarks / P. Souza, W. Rezende Pinto, G. Rezende Batistella [et al.] // *Cerebellum*. – 2017. – Vol. 16(2). – P. 525-551. DOI:10.1007/s12311-016-0803-z
17. Hereditary spastic paraplegia: clinical-genetic characteristics and evolving molecular mechanisms / T. Giudice, F. Lombardi, F. Santorelli [et al.] // *Exp Neurol*. – 2014. – Vol. 261. – P. 518-539. DOI:10.1016/j.expneurol.2014.06.011
18. Klebe S. Clinical and genetic heterogeneity in hereditary spastic paraplegias: from SPG1 to SPG72 and still counting / S. Klebe, G. Stevanin, C. Depienne // *Rev Neurol (Paris)*. – Vol. 171(6-7). – P. 505-530. DOI:10.1016/j.neurol.2015.02.017
19. Loureiro J. Autosomal dominant spastic paraplegias: a review of 89 families resulting from a Portuguese survey / J.L. Loureiro, E. Brandão, L. Ruano // *JAMA Neurol*. – 2013. – Vol. 70(4). – P. 481-487. DOI:10.1001/jamaneurol.2013.1956
20. Neuroimaging in hereditary spastic paraplegias: current use and future perspectives / F. Graça, T. Rezende, L. Vasconcellos [et al.] // *Front Neurol*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1-10. DOI:10.3389/fneur.2018.01117
21. Rajakulendran S. Thinning of the corpus callosum and cerebellar atrophy is correlated with phenotypic severity in a family with spastic paraplegia type 11 / S. Rajakulendran, C. Paisán-Ruiz, H. Houlden // *J Clin Neurol*. – 2011. – Vol. 7(2). – P. 102-104. DOI:10.3988/jcn.2011.7.2.102
22. Schüle R. Hereditary spastic paraplegia: clinicogenetic lessons from 608 patients / R. Schüle, S. Wiethoff, P. Martus // *Ann Neurol*. – 2016. – Vol. 79(4). – P. 646-658. DOI:10.1002/ana.24611
23. Shribman S. Hereditary spastic paraplegia: from diagnosis to emerging therapeutic approaches / S. Shribman, E. Reid, A. Crosby // *Lancet Neurol*. – 2019. – Vol. 18(12). – P. 1136-1146. DOI:10.1016/S1474-4422(19)30235-2
24. Solowska J.M. Hereditary spastic paraplegia SPG4: What is known and not known about the disease / J.M. Solowska, P.W. Baas // *Brain*. – 2015. – Vol. 138(9). – P. 2471-2484. DOI:10.1093/brain/awv178
25. Spinal direct current stimulation (ts-DCS) in hereditary spastic paraplegias (HSP): a sham-controlled crossover study / G. Ardolino, T. Bocci, M. Nigro [et al.] // *J Spinal Cord Med*. – 2018. DOI:10.1080/10790268.2018.1543926
26. The effects of functional electrical stimulation on walking in hereditary and spontaneous spastic paraparesis / J. Marsden, V. Stevenson, C. McFadden [et al.] // *Neuromodulation Technol Neural Interface*. – 2013. – Vol. 16(3). – P. 256-260. DOI:10.1111/j.1525-1403.2012.00494.x
27. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies / L. Ruano, C. Melo, M. Silva [et al.] // *Neuroepidemiology*. – 2014. – Vol. 42(3). – P. 174-183. DOI:10.1159/000358801

Н.А. Соловьева, А.Т. Дьяконова, Н.И. Павлова,
Х.А. Куртанов

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ДОФАМИНТРАНСПОРТНОГО БЕЛКА *SLC6A3/DAT1* С РИСКОМ НИЗКОГО АДАПТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА В ЯКУТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.02

УДК 575.22

В статье представлены результаты пилотного исследования впервые проведенного молекулярно-генетического анализа ассоциации полиморфного варианта rs27072 гена дофаминтранспортного белка *SLC6A3/DAT1* с риском низкого адаптационного потенциала в якутской популяции.

Установлено, что большинство участников исследования нуждались в дополнительных источниках положительных эмоций для восстановления психоэмоционального состояния после стресса, что предполагает пониженный уровень адаптационных резервов. Молекулярно-генетический анализ распределения частоты генотипов и аллелей убедительно продемонстрировал, что среди указанных индивидов преобладали носители генотипа GG и аллеля G, тогда как индивиды, не использующие для преодоления стресса дополнительных мер, характеризовались преобладанием гетерозиготного генотипа AG и аллеля A.

Ключевые слова: ген *SLC6A3/DAT1*, полиморфизм, транспорт дофамина, адаптационный потенциал, стресс, якуты.

The article presents the results of the first molecular genetic study of the association of the polymorphic variant rs27072 of the dopamine transport protein gene *SLC6A3/DAT1* with a risk of low adaptive potential in the Yakut population.

It was found that most of the study participants needed additional sources of positive emotions to restore their psychoemotional state after stress, which suggests a lower level of adaptive reserves in the population.

Molecular genetic analysis of the frequency distribution of genotypes and alleles convincingly demonstrated that among individuals in need of additional correction of their psychoemotional state, carriers of the GG and G allele prevailed, while individuals who did not use additional measures to overcome stress were characterized by the predominance of the heterozygous AG genotype and allele A.

Keywords: *SLC6A3/DAT1* gene, polymorphism, dopamine transport, adaptive potential, stress, Yakuts.

СОЛОВЬЕВА Наталья Алексеевна – к.м.н., с.н.с. Института биологических проблем криолитозоны ФИЦ ЯНЦ СО РАН, sonata608@yandex.ru; ЯНЦ комплексных медицинских проблем: **ДЬЯКОНОВА Александра Тимофеевна** – м.н.с., **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., **КУРТАНОВ Харитон Алексеевич** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела.

Адаптация человека к окружающим условиям обеспечивает его нормальную жизнедеятельность. Впервые феномен адаптации наиболее подробно был описан в работах физиологов

Г. Селье, И.П. Павлова, И.М. Сеченова [5]. Они рассматривали адаптацию как физиологический процесс поддержания гомеостаза и приспособления организма к внешним меняющимся