

Рефераты

**В метаанализе
полногеномных
ассоциативных
исследований выявлено
17 новых локусов,
связанных с риском
развития болезни
Паркинсона**

До настоящего времени при помощи полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS) было определено более 24 генетических локусов, связанных с высоким риском развития болезни Паркинсона (БП). С целью поиска дополнительных локусов, ассоциированных с БП, было проведено масштабное GWAS-исследование, в рамках которого сравнивали данные 6476 больных БП и 302042 здоровых добровольцев. Затем был проведен метаанализ с оценкой результатов исследования, выполненного у 13000 больных БП и 95000 здоровых добровольцев, с включением пересекающихся в обеих выборках 9830 генетических вариантов. В итоге было отобрано 35 локусов ($p < 1 \times 10^{-6}$), которые оценивались повторно в репрезентативной выборке, включавшей 5851 пациента и 5866 лиц группы контроля. При проведении совместного анализа данных общей выборки (26035 пациентов и 403190 добровольцев) было обнаружено 17 новых генетических локусов, ассоциированных с повышенным риском развития БП ($p < 5 \times 10^{-8}$). Для идентификации генов в выявленных локусах использовалась нейрцентрическая стратегия: были идентифицированы генетические варианты, приводящие к нарушению синтеза белка либо влияющие на его экспрессию с той же хромосомы (так

называемые *cis*-eQTL локусы – *cis*-expression quantitative trait locus), которые находились в неравновесном сцеплении с 29 из 41 известного локуса, ассоциированного с риском развития БП. Результаты анализа функциональной роли установленных таким путем генов свидетельствуют о ключевой роли аутофагии и лизосомальных процессов в формировании риска БП и, следовательно, открывают новые потенциальные мишени для лечения БП.

Chang D. et al. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies 17 new Parkinson's disease risk loci // Nat. Genet. 2017. V. 49. P. 1511–1516.

**Предикторы
выживаемости
при прогрессирующем
надъядерном параличе
и мультисистемной
атрофии: систематический
обзор и метаанализ**

Проведен систематический обзор и метаанализ имеющихся на сегодняшний день исследований, в которых оценивались прогностические факторы выживаемости пациентов с прогрессирующим надъядерным параличом (ПНП) и мультисистемной атрофией (МСА). В анализ включались исследования, в которых были доступны данные ≥ 10 пациентов с вероятным или достоверным диагнозом ПНП либо МСА. Адекватность выбора методик в исследованиях определяли при помощи модифицированной оценки качества прогностических исследований. Отношение рисков (ОР) для часто оцениваемых прогностических факторов рассчитывали отдельно, при помощи одного мультивариантного анализа.

Редко встречающиеся прогностические факторы для дальнейшего анализа были объединены в группы (ОР для таких предикторов здесь не приводятся).

Критериям включения удовлетворяли 37 исследований, в которые суммарно вошло 6193 пациента (1911 случаев ПНП, 4282 случая МСА). В результате в качестве прогностически неблагоприятных были установлены следующие параметры: для ПНП – фенотип синдрома Ричардсона (ОР 2,53; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,69–3,78), а также раннее развитие дисфагии и раннее снижение когнитивных функций; для МСА – грубая вегетативная недостаточность и раннее развитие вегетативной дисфункции в сочетании с двигательными нарушениями (ОР 1,22; 95% ДИ 0,83–1,80). Для обеих патологий предикторами низкой выживаемости оказались раннее развитие падений (ОР 2,32; 95% ДИ 1,94–2,77), количество баллов по шкалам NIPPS (Neuroprotection and Natural History in Parkinson Plus Syndromes) и CGI (Clinical Global Impression Disease Severity Score); пол на выживаемость не влиял (ОР 0,03; 95% ДИ 0,67–1,28). Не удалось получить однозначных данных относительно таких параметров, как возраст дебюта заболевания и наличие стридора.

Таким образом, несколько клинических параметров четко связаны с более низкой выживаемостью пациентов с диагнозом ПНП либо МСА. Большинство прогностических факторов, выделенных в обзорной работе, анализировались и в других исследованиях, но их дизайн и конкретный набор факторов в них были различными, что накладывает определенные ограничения на интерпретацию



результатов, полученных в обзорном исследовании.

Glasmacher S.A. et al. Predictors of survival in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a systematic review and meta-analysis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2017. V. 88. P. 402–411.

Эффекты интрацеребрального введения нейротрофических факторов на моторные симптомы болезни Паркинсона: систематический обзор и метаанализ

С целью реализации нейропротективных эффектов при болезни Паркинсона (БП) был исследован ряд нейротрофических факторов (НТФ). Однако результаты работ, в которых оценивался эффект интрацеребрального введения НТФ, остаются неоднозначными. Целью метаанализа являлась оценка эффекта интрацеребрального введения НТФ на моторные симптомы БП.

В базах данных PubMed, MEDLINE, EMBASE и Cochrane были найдены открытые и рандомизированные контролируемые исследования (с момента начала этих работ до 31 марта 2016 г.), посвященные влиянию интрацеребрального введения НТФ на моторные проявления БП, которые оценивались по шкале UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale). Всего в анализ было включено 8 исследований (суммарно 223 пациента). При статистическом анализе фиксированных эффектов не было выявлено достоверных различий в изменениях моторики у больных БП после интракраниального введения НТФ в сравнении с плацебо ($p = 0,98$). Так, при анализе открытых и рандомизированных контролируемых исследований было установлено, что лечение как НТФ

($p < 0,001$), так и плацебо ($p < 0,05$) способствовало значимому уменьшению моторных проявлений БП в сравнении с нелечеными пациентами. При статистическом анализе случайных эффектов было установлено, что у пациентов, леченных с использованием интракраниального введения НТФ, отмечалось статистически незначимое улучшение моторных функций ($p = 0,25$).

Таким образом, интрацеребральное введение НТФ не улучшает двигательные функции у больных БП в сравнении с плацебо. Эти результаты важны для поиска новых подходов к изучению НТФ и их применению у больных БП.

Hegarty S.V. et al. Effects of intracerebral neurotrophic factor application on motor symptoms in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis // Parkinsonism Relat. Disord. 2017. V. 38. P. 19–25.

Способна ли неинвазивная стимуляция головного мозга уменьшить проявления эссенциального тремора? Систематический обзор и метаанализ

Эссенциальный тремор (ЭТ) — одна из наиболее частых причин возникновения патологического дрожательного гиперкинеза рук и ног у лиц пожилого возраста. Неинвазивная стимуляция головного мозга (НСГМ) представляется эффективным методом лечения ЭТ, так как позволяет воздействовать на осциллирующую нейронную сеть головного мозга. В обзоре и метаанализе оценивали эффект НСГМ на дрожательные симптомы у пациентов с ЭТ. После тщательного поиска было отобрано 8 исследований, в которых использовались различные методы НСГМ: ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция частотой 1 Гц, стимуляция постоянными θ -вспышками и транскра-

ниальная стимуляция постоянным током. Суммарно было проведено 20 сопоставлений различных показателей, описанных в этих 8 исследованиях. В результате было обнаружено, что НСГМ действительно способствует уменьшению гиперкинетических проявлений ЭТ. Более того, было установлено, что по результатам всех исследований НСГМ была эффективной независимо от таких разных параметров, как область стимуляции (мозжечок в сравнении с моторной корой), количество сессий стимуляции (одна сессия в сравнении с множественными сессиями), время оценки стойкости терапевтического эффекта (сразу после проведения стимуляции либо спустя определенный период), оценка тремора (клиническая оценка либо применение оценочных шкал). Таким образом, еще раз был продемонстрирован хороший терапевтический эффект НСГМ в лечении ЭТ.

Kang N., Cauraugh J.H. Does non-invasive brain stimulation reduce essential tremor? A systematic review and meta-analysis // PLoS One. 2017. V. 12. P. e0185462.

Экспансия повторов в гене *C9orf72* в большой международной когорте пациентов, страдающих деменцией с тельцами Леви

Экспансия гексануклеотидных повторов в гене *C9orf72* — одна из частых и хорошо изученных причин развития бокового амиотрофического склероза (БАС) и лобно-височной деменции (ЛВД), а также смешанного синдрома БАС–ЛВД. На сегодняшний день не проводилось достаточно крупных исследований, в которых оценивался бы вклад гена *C9orf72* в патогенез деменции с тельцами Леви (ДТЛ). В обозреваемой работе оценивали величину экспансии гексануклеотидных GGGGCC-по-

второв в гене *C9orf72* в большой этнически гетерогенной выборке пациентов с ДТЛ (суммарно свыше 1500 случаев, диагностированных на основании морфологических и/или клинических критериев). Работа была проведена в рамках международного многоцентрового исследования. Экспансия GGGGCC-повторов в гене *C9orf72* не была обнаружена ни у пациентов с невропатологически подтвержденным диагнозом ДТЛ, ни в случаях клинически установленного диагноза данной формы атипичного паркинсонизма. Таким образом, ген *C9orf72* не связан с развитием ДТЛ.

Kun-Rodriguez C. et al. Analysis of C9orf72 repeat expansions in a large international cohort of dementia with Lewy bodies // Neurobiol. Aging. 2017. V. 49. P. 214.e13–214.e15.

Дофачувствительная дистония или болезнь Паркинсона с ранним началом? Клинико-генетическое сопоставление

Дофачувствительная дистония (ДЧД) – редкое наследственное заболевание, манифестирующее в детском возрасте, характеризующееся нарушениями походки вследствие постуральной дистонии и выраженным улучшением в ответ на лечение низкими дозами препаратов леводопы. Наиболее частой причиной развития ДЧД являются мутации в гене *GCH1*. Однако в некоторых случаях этот клинический синдром может быть ассоциирован с проявлениями паркинсонизма, и у таких пациентов заболевание нередко обусловлено мутациями в гене *PARK2*. Целью исследования было проведение клинико-генетических сопоставлений у пациентов с различными вариантами синдрома ДЧД. В исследование были включены члены четырех семей, страдающие различными нарушениями

ми походки вследствие дистонии в ногах, которая возникла в детском или подростковом возрасте. Всем пациентам и асимптомным носителям мутаций были проведены общий и неврологический осмотры. Молекулярно-генетический анализ включал мутационный скрининг генов *GCH1* и *PARK2*.

Клинически у всех пробандов была диагностирована ДЧД, тем не менее при молекулярно-генетическом анализе мутации гена *GCH1*, подтверждающие диагноз ДYT5a-формы дистонии, были выявлены лишь в трех семьях. В четвертой семье были найдены две компаунд-гетерозиготные мутации гена *PARK2*, что позволяет диагностировать болезнь Паркинсона с ранним дебютом. Полученные результаты еще раз указывают на то, что экстрапирамидный синдром, включающий проявления дистонии и чувствительный к препаратам леводопы, относится к генетически гетерогенной группе заболеваний. Синдром может быть вызван точковыми мутациями и перестройками генов *GCH1* и *PARK2*. Дифференциальная диагностика ДЧД и болезни Паркинсона с ранним началом должна включать обязательный молекулярно-генетический анализ двух вышеупомянутых генов, особенно когда речь идет о дистонии с более поздним началом и проявлениями паркинсонизма.

Potulska-Chromik A. et al. Dopa-responsive dystonia or early-onset Parkinson disease – genotype-phenotype correlation // Neurol. Neurochir. Pol. 2017. V. 51. P. 1–6.

Движения глаз при болезни Паркинсона и наследственных формах паркинсонизма

Несмотря на большое количество проведенных исследований, роль базальных ганглиев в контроле движений до сих пор до конца не изучена. Движения глазных яблок,

особенно саккады, являются важным индикатором работы базальных ганглиев. Были проанализированы основные глазодвигательные нарушения, описанные при болезни Паркинсона (БП) и наследственных формах паркинсонизма (НП). Болезнь Паркинсона – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, обусловленное гибелью дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции. Это приводит к дефициту дофамина в стриатуме и, следовательно, к возрастанию ингибирующего сигнала, идущего от внутреннего сегмента бледного шара и ретикулярной части черной субстанции. Глазодвигательные нарушения типичны для БП, в большей степени они затрагивают произвольные саккадические движения, хотя на поздних стадиях заболевания страдают и рефлексорные саккады. Среди наиболее заметных глазодвигательных нарушений выделяют гипометрию саккад (в том числе патологическую фрагментацию саккадических движений), снижение точности движения, увеличение латентности и дефицит саккад. У больных БП также можно обнаружить необычно частые и крупные прямоугольные саккадические осцилляции и нарушение подавления произвольного компонента при выполнении произвольных саккадических движений глаз. Нередко встречается ослабление конвергенции и нарушение плавности следящих движений глаз. Наследственные формы паркинсонизма представляют собой обширную генетически гетерогенную группу заболеваний, клинически напоминающих БП. Для некоторых из них также описаны глазодвигательные нарушения. Помимо признаков, типичных для БП, каждый из этих синдромов имеет и отличительные черты, обнаружение которых помогает точнее определить фенотип и, соответственно, поставить

диагноз. Более того, поскольку патогенез и конкретные нейрональные механизмы многих форм НП хорошо известны, они могут быть более перспективными для изучения и уточнения функции базальных ганглиев.

Pretegianni E., Optican L.M. Eye movements in Parkinson's disease and inherited parkinsonian syndromes // Front. Neurol. 2017. V. 8. P. 592.

Идентификация новых локусов синдрома беспокойных ног: метаанализ полногеномных ассоциативных исследований у пациентов европейского происхождения

Синдром беспокойных ног (СБН) – распространенное хроническое заболевание нервной системы, имеющее серьезные последствия для физического и психического здоровья пациента. Для оптимизации лечения СБН необходимо четкое понимание патофизиологических процессов, его вызывающих. Был проведен метаанализ полногеномных ассоциативных исследований, направленных на обнаружение потенциальных молекулярных мишеней при этом заболевании.

На первом этапе были скомбинированы результаты трех исследований (EU-RLS GENE, INTERVAL и 23andMe), включавших пациентов с СБН, диагностированным в период с 2003 по 2017 г. (15126 пациентов с СБН и 95725 добровольцев из группы контроля, все лица европейского происхождения). В результате метаанализа с фиксированными эффектами, проведенного методом обратной дисперсии, были обнаружены частые геномные варианты. Статистически значимые находки ($p \leq 5 \times 10^{-8}$) проверялись сначала в независимом

GWAS-исследовании (GWAS – genome-wide association studies – полногеномный поиск ассоциаций) (30770 пациентов с СБН и 286913 здоровых добровольцев), а затем путем совокупного анализа стадий отбора и репликации. Была создана база кандидатных генов, проведены групповой анализ их дифференциальной экспрессии, анализ соответствующих метаболических путей, а также изучены их корреляционные связи с развитием СБН. В результате было выявлено 13 новых генетических локусов, ассоциированных с СБН, а также подтверждена роль еще 6 локусов, описанных ранее. Ген *MEIS1* оказался ассоциирован с наибольшим риском развития СБН (отношение шансов 1,92; 95% доверительный интервал 1,85–1,99). Все выявленные гены и молекулярно-генетические механизмы оказались в той или иной мере связаны с процессами развития нервной системы, в частности направленного роста аксонов (*SEMA6D*), синаптогенеза (*NTNG1*) и нейроонтогенеза (семейство генов *HOX* и *MYT1*). Определение новых кандидатных генов, ассоциированных с СБН, а также установление соответствующих патогенетических путей помогут при дальнейшем функциональном изучении заболевания. Понимание молекулярно-генетических основ СБН открывает новые горизонты в поиске методов лечения. Следует отметить, что обозреваемое исследование посвящено только часто встречающимся локусам, связанным с риском развития СБН. Необходимо проведение дальнейших работ, посвященных изучению более редких локусов, ассоциированных с риском развития СБН.

Schormair B. et al. Identification of novel risk loci for restless legs syndrome in genome-wide association studies in individuals of European ancestry: a meta-analysis // Lancet. Neurol. 2017. V. 16. P. 898–907.

Циркулирующие церебральные микроРНК как новые биомаркеры для диагностики и дифференциальной диагностики нейродегенеративных заболеваний

Открытие новых минимально инвазивных биомаркеров нейродегенеративных процессов может значительно облегчить отбор пациентов, а также осуществление контроля за прогрессированием заболевания. В работе оценивали уровни циркулирующих церебральных микроРНК как потенциальных биомаркеров болезни Альцгеймера (БА), лобно-височной деменции (ЛВД), болезни Паркинсона (БП) и бокового амиотрофического склероза (БАС). Исследование было смоделировано по типу случай–контроль. В период с 2003 по 2015 г. в Университете Пенсильвании, в том числе в специализированных научно-практических центрах по изучению БА, БП и расстройств движения, ЛВД и БАС, собирали образцы плазмы пациентов с клинически установленными диагнозами БА, ЛВД, БП, БАС, а также здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту ($n = 50$ в каждой группе, суммарно 250 человек). Каждая группа была разделена на две равные подгруппы – основную и контрольную. Для оценки биомаркерного потенциала циркулирующих микроРНК, которые вовлекаются при тех или иных нейродегенерациях и присутствуют в синапсах, при помощи количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией оценивали уровень 37 различных микроРНК, имеющих отношение к воспалительному ответу и разным участкам головного мозга. Для нормализации данных использовался подход “пары микроРНК”. Были выявле-

ны пары микроРНК и их комбинации, позволяющие отличать образец пациента от образца здорового добровольца, а также дифференцировать различные нейродегенеративные заболевания. Образцы пациентов с БА, ЛВД, БП и БАС удалось дифференцировать от образцов контрольной группы с точностью 0,89; 0,90; 0,88 и 0,83 (AUC 0,96; 0,96; 0,94 и 0,93 соответственно), между собой различные нозологии удалось дифференцировать с точностью от 0,77 (AUC 0,87) для БА против ЛВД до 0,93 (AUC 0,98) для БА против БАС. При проведении поправки на пол для некоторых микроРНК точность диагностики возрастала. В среднем она увеличивалась на 0,06, наибольшее повышение было отмечено для БАС – с 0,83 (для всей выборки) до 0,92/0,98 (мужчины/женщины) при поправке на пол. Полученные данные могут лечь в основу разработки нового метода диагностики и дифференциальной диагностики нейродегенеративных заболеваний, основанного на детекции уровней различных микроРНК. В дальнейшем требуется проведение более масштабных многоцентровых клинических исследований для оценки роли церебральных микроРНК как биомаркеров нейродегенеративных заболеваний и изучения их ассоциации с другими биомаркерами нейродегенераций.

Sheinerman K.S. et al. Circulating brain-enriched microRNAs as novel biomarkers for detection and differentiation of neurodegenerative diseases // Alzheimers Res. Ther. 2017. V. 9. P. 89.

Музыкотерапия при болезни Гентингтона: рандомизированное контролируемое исследование

Музыкотерапия может оказывать положительное влияние на коммуникативные и экспрессивные

навыки пациентов, страдающих болезнью Гентингтона (БГ). Однако до сих пор исследования, посвященные этой теме, были в основном наблюдательными, имели методологические ограничения и были проведены на маленьких выборках пациентов. Это послужило толчком к проведению крупного многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования, целью которого была оценка эффекта музыкотерапии на качество жизни и коммуникативные навыки пациентов с развернутыми стадиями БГ в сравнении со стандартной физической/восстановительной терапией. В исследование было включено 63 больных БГ (≤ 7 баллов по шкале TFC (Total Functional Capacity)), находившихся в четырех различных реабилитационных учреждениях Нидерландов. Пациенты были рандомизированы в группы музыкотерапии либо стандартной физической/восстановительной терапии, время лечения составило 16 нед. Оценка показателей проводилась до лечения, спустя 8, 16 и 28 нед от начала лечения. Для сравнения данных двух групп использовали шкалы BOSH (Behaviour Observation Scale for Huntington) и PBA-s (Problem Behaviour Assessment-short version), а также линейную модель оценки смешанных эффектов.

По результатам исследования у пациентов группы музыкотерапии, проходивших 16-недельный курс лечения с частотой занятий 1 раз в неделю, не было выявлено улучшения коммуникативных навыков по сравнению с группой стандартной физической/восстановительной терапии. Таким образом, в первом проведенном исследовании, в котором оценивали эффект групповой музыкотерапии на состояние пациентов с развернутой стадией БГ, не был подтвержден хороший терапевтический эффект этого вида лечения, о

котором сообщалось в предыдущих работах (в основном в описаниях нескольких клинических случаев). Требуется дальнейшие, более глубокие исследования с оценкой не только эффектов музыкотерапии, но и церебральных процессов, на которые она может влиять.

van Bruggen-Ruif M.C. et al. The effect of music therapy in patients with Huntington's disease: a randomized controlled trial // J. Huntingtons Dis. 2017. V. 6. P. 63–72.

Глубокая стимуляция педункулопонтинного ядра для лечения постуральной неустойчивости и нарушений походки при болезни Паркинсона: метаанализ индивидуальных данных пациентов

Такие симптомы болезни Паркинсона (БП), как постуральная неустойчивость и нарушения походки, создают серьезную проблему в борьбе с заболеванием, так как служат важнейшей причиной инвалидизации и смертности пациентов. Новой мишенью для глубокой стимуляции мозга (deep brain stimulation, DBS) с целью коррекции постуральной неустойчивости и нарушений походки является педункулопонтинное ядро (ППЯ). В работе представлены результаты метаанализа, посвященного оценке влияния DBS ППЯ на постуральную неустойчивость у больных БП и выявлению предикторов хорошего исхода. Были проанализированы регистры контролируемых клинических исследований из баз данных PubMed, EMBASE и Cochrane. После отбора интересных публикаций два независимых специалиста проверили дизайн отобранных исследований на качество проведения эксперимента и достоверность полученных

результатов. У больных БП оценивали наличие и выраженность постуральной неустойчивости и нарушений походки, застываний при ходьбе, падений. Последним этапом была обработка данных пациентов при помощи программного обеспечения SPSS. Всего в анализ было включено 6 исследований. Установлено, что DBS ППЯ значительно уменьшала проявления постуральной неустойчивости, нарушений походки, частоту застываний и падений у пациентов с БП. Эффект зависел от длительности наблюдения и методов оценки результатов лечения. Следует отметить, что такие показатели, как возраст пациентов, длительность заболевания, прием препаратов леводопы, одно- или двусторонняя стимуляция, не различались между группами пациентов с достигнутым улучшением и без ответа на стимуляцию. Данные метаанализа свидетельствуют о том, что высокочастотная электрическая стимуляция ППЯ с помощью имплантированных электродов может уменьшать постуральную неустойчивость и нарушения походки при БП. Тем не менее требуется проведение дополнительных исследований для более уверенного подтверждения этого положения.

Wang J.W. et al. Deep brain stimulation of pedunculopontine nucleus for postural instability and gait disorder after Parkinson disease: a meta-analysis of individual patient data // World Neurosurg. 2017. V. 102. P. 72–78.

Клиническое экзомное секвенирование при генерализованной дистонии с ранним началом с последующим крупномасштабным ресеквенированием

Дистония – клинически и генетически гетерогенная группа заболеваний. Несмотря на то что полноэкзомное секвенирование является методом выбора в диагностике генетически гетерогенных наследственных патологий, на сегодняшний день этот метод не оценивался для диагностики дистонии. Было проведено пилотное исследование, посвященное применению полноэкзомного секвенирования при генерализованной дистонии с ранним началом, относящейся к группе заболеваний, в которой частота моногенных форм особенно велика. Полноэкзомное секвенирование, дополненное биоинформационным анализом и клинико-генетическим сопоставлением, было выполнено в 16 последовательных случаях ранней генерализованной дистонии с неустановленной генетической причиной. Кандидатные патогенные нуклеотидные варианты были валидированы и протестированы на предмет их косегрегации. Также у 590 пациентов с различными формами дистонии были проанализированы два новых гена, предположительно ассоциированных с развитием дистонии. В результате проведенного исследования в

6 случаях генерализованной дистонии (37,5%) были найдены релевантные мутации в известных “дистонических” генах, причем 3 мутации не были описаны ранее. Обнаруженные мутации затрагивали 5 генов (*GCH1*, *THAP1*, *TOR1A*, *ANO3*, *ADCY5*), чтошний раз подчеркивает генетическую гетерогенность дистоний. Мутации в генах *GCH1*, *THAP1* и *TOR1A* были ассоциированы с изолированной генерализованной дистонией. Мутации в генах *ANO3* и *ADCY5* определяли комбинированные фенотипы дистонии-миоклонуса. При последующем скрининге пациентов с различными дистониями на наличие мутаций в генах *ANO3* и *ADCY5* было выявлено несколько перспективных нуклеотидных вариантов, которые, исходя из данных биоинформационного анализа и их косегрегации в семьях, могут быть патогенными. Проведенная работа показала, что полноэкзомное секвенирование может быть эффективным в диагностике ранних генерализованных дистоний и помогает в анализе гетерогенной генетической архитектуры этого двигательного расстройства. Полученные данные позволяют говорить о том, что гены *ANO3* и *ADCY5* связаны с более широким спектром проявлений дистонического гиперкинеза, чем предполагалось ранее.

Zech M. et al. Clinical exome sequencing in early-onset generalized dystonia and large-scale resequencing follow-up // Mov. Disord. 2017. V. 32. P. 549–559.