

Соколова М.Г.<sup>1</sup>, Лобзин С.В.<sup>1</sup>, Литвиненко И.В.<sup>2</sup>, Резванцев М.В.<sup>2</sup>, Полякова Л.А.<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия<sup>1</sup>191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; <sup>2</sup>194044, Санкт-Петербург, Выборгский район, Лесной проспект, 2

## Клинический и биохимический полиморфизм спинальной мышечной атрофии

**Цель исследования** – клиничко-лабораторное изучение спинальной мышечной атрофии (СМА) для уточнения особенностей патогенеза и роли нейротрофических факторов в формировании полиморфизма данного заболевания.

**Пациенты и методы.** Обследовано 35 больных с различными наследственными формами СМА в возрасте от 9 мес и до 53 лет (средний возраст – 14,5 года). Проводилось клиническое, генеалогическое и лабораторное исследование. Контрольную группу составили 40 здоровых (7–45 лет, средний возраст – 16,5 года). Определение уровня нейротрофинов: фактора роста головного мозга (ФРГМ), фактора роста нерва (ФРН) и цилиарного нейротрофического фактора (ЦНТФ) проводили иммуноферментным методом в образцах сыворотки крови.

**Результаты.** Выявлены изменения экспрессии нейротрофических факторов у больных СМА. Данные иммуноферментного анализа свидетельствуют о том, что концентрация ФРГМ, ФРН и ЦНТФ в сыворотке крови у больных СМА статистически значимо выше, чем у здоровых. В группе больных СМА младше 18 лет отмечено статистически значимое ( $p < 0,001$ ) повышение концентрации ФРН ( $3680 \pm 936$  пг/мл) в сравнении с лицами контрольной группы ( $625 \pm 444$  пг/мл) того же возраста.

**Заключение.** Клинический полиморфизм СМА, по нашему мнению, можно объяснить полиморфизмом различных патогенетических факторов: генетических, морфофункциональных, биохимических. Впервые отмечена роль гиперэкспрессии нейротрофинов в развитии более тяжелых клинических типов СМА (проксимальная СМА), что может быть связано как с онтогенетическими особенностями детского возраста, так и с длительностью заболевания. Результаты исследования в дальнейшем могут быть использованы для подбора патогенетической персонализированной терапии СМА.

**Ключевые слова:** спинальная мышечная атрофия; полиморфизм; нейротрофины; иммуноферментный метод; сыворотка крови.

**Контакты:** Мария Георгиевна Соколова; [sokolova.m08@mail.ru](mailto:sokolova.m08@mail.ru)

**Для ссылки:** Соколова МГ, Лобзин СВ, Литвиненко ИВ и др. Клинический и биохимический полиморфизм спинальной мышечной атрофии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(1):50–54.

### Clinical and biochemical polymorphism of spinal muscular atrophy

Sokolova M.G.<sup>1</sup>, Lobzin S.V.<sup>1</sup>, Litvinenko I.V.<sup>2</sup>, Rezvantsev M.V.<sup>2</sup>, Polyakova L.A.<sup>1</sup><sup>1</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; <sup>2</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia<sup>1</sup>41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 119015; <sup>2</sup>2, Lesnoy Prospect, Vyborg District, Saint Petersburg 194044;

**Objective:** to conduct clinical laboratory studies of spinal muscular atrophy (SMA) for the clarification of the pathogenetic features and role of neurotrophic factors in the formation of polymorphism of this disease

**Patients and methods.** Thirty-five patients aged 9 months to 53 years (mean age, 14.5 years) with different inherited forms of SMA were examined. Clinical, genealogical, and laboratory tests were carried out. A control group consisted of 40 healthy individuals aged 7–45 years (mean age, 16.5 years). The levels of neurotrophins, such as brain-derived growth factor (BDGF), nerve growth factor (NGF), and ciliary neurotrophic factor (CNTF) in serum samples were determined by enzyme immunoassay.

**Results.** Changes in the expression of the neurotrophic factors were found in patients with SMA. The enzyme immunoassay data suggest that the serum concentrations of BDGF, NGF, and CNTF in patients with SMA were significantly higher than those in healthy controls. The group of SMA patients aged under 18 years showed a statistically significant ( $p < 0.001$ ) increase in NGF concentrations ( $3680 \pm 936$  ng/ml) versus the control group of the same age ( $625 \pm 444$  pg/ml).

**Conclusion.** In our opinion, the clinical polymorphism of SMA can be explained by the polymorphism of various pathogenic factors: genetic, morphofunctional, and biochemical ones. Overexpression of neurotrophins was first noticed to play a role in the development of more severe clinical types of SMA (proximal SMA), which may be related to both the ontogenetic features of children's age and disease duration. The study results can be further used to choose pathogenetic personalized therapy for SMA.

**Keywords:** spinal muscular atrophy; polymorphism; neurotrophins; enzyme immunoassay; serum

**Contact:** Maria Georgievna Sokolova; [sokolova.m08@mail.ru](mailto:sokolova.m08@mail.ru)

**For reference:** Sokolova MG, Lobzin SV, Litvinenko IV, et al. Clinical and biochemical polymorphism of spinal muscular atrophy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(1):50–54.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-50-54>

Спинальная мышечная атрофия (СМА) — клинически и генетически гетерогенная группа нейромышечных заболеваний. Выделяют проксимальные (ПСМА), дистальные и бульбарные СМА, которые в свою очередь могут быть врожденными или возникать после периода нормального развития моторного аппарата. В основе заболевания лежит прогрессирующий дегенеративный процесс в альфа-мотонейронах передних рогов спинного мозга, что приводит к возникновению симметричного вялого пареза поперечно-полосатых мышц с их перерождением [1]. Все клинические формы заболевания картированы на коротком плече хромосомы 5 в области 5q12.2-13.3. Лocus СМА представляет собой большой инвертированный повтор размером 500 тыс пар нуклеотидов, содержащий 4 гена: *SMN*, *NAIP*, *SERF1A(H4F5)* и *GTF2H2(BTF2p44)* [2]. Известно, что фенотипический полиморфизм СМА определяется генетической гетерогенностью. Так, поражение популяции альфа-мотонейронов, иннервирующих проксимальные или дистальные отделы конечностей, образует специфическую форму двигательных нарушений. Изучение биохимического полиморфизма представляет собой качественно новую ступень и позволяет уточнить молекулярно-биохимические механизмы развития данной группы заболеваний с позиции оценки нейротрофической регуляции, что будет способствовать подбору патогенетической терапии.

**Цель** исследования — клинико-лабораторное изучение СМА для уточнения особенностей патогенеза и роли нейротрофических факторов в формировании полиморфизма данного заболевания.

**Пациенты и методы.** Под наблюдением находились 35 больных с наследственными формами СМА в возрасте от 9 мес до 53 лет (средний возраст — 14,5 года). Проводилось клиническое, генеалогическое и лабораторное обследование. Данные анамнеза анализировали на основании выписных эпикризов из стационаров, медико-генетических центров и т. д. Контрольную группу составили 40 здоровых (7–45 лет, средний возраст — 16,5 года). Определение уровня нейтрофинов: фактора роста головного мозга (ФРГМ), фактора роста нерва (ФРН) и цилиарного нейротрофического фактора (ЦНТФ) проводили иммуноферментным методом в образцах сыворотки крови. Были использованы иммуноферментные на-

боры фирмы RayBiotech, Inc. Пороговые величины ФРГМ, ФРН, ЦНТФ составляли 20, 14 и 8 пг/мл соответственно. Выбор данных нейротрофических факторов был продиктован результатами многочисленных исследований, которые установили, что все они участвуют в процессе дифференцировки нейронов [3, 4]. Кроме того, ФРГМ регулирует процесс созревания синапсов [5], ФРН необходим для роста аксонов и усиливает ветвление дендритов [6], а ЦНТФ относится к семейству нейропоэтических цитокинов и рассматривается как ключевой фактор жизнедеятельности глиальных клеток [7].

В исследовании применяли следующие процедуры и методы статистического анализа: определение числовых характеристик переменных; оценку соответствия эмпирического закона распределения количественных переменных теоретическому закону нормального распределения по критерию Шапиро–Уилка, оценку значимости различия средних арифметических значений в независимых выборках с использованием Т-критерия Стьюдента. Описание количественных признаков было выполнено с использованием среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Нулевая статистическая гипотеза отвергалась при уровне значимости  $p < 0,05$ . Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета Statistica 8.0 (StatSoft®, Inc., USA).

**Результаты и обсуждение.** Среди 35 больных СМА у 29 имелась ПСМА, у 2 — дистальный тип СМА, у 3 — бульбарно-спинальная форма и у 1 — мономиелитическая. В зависимости от времени начала и варианта клинического течения ПСМА подразделяют на 4 типа [6].

ПСМА I типа установлена у 7 детей в возрасте от 9 мес до 3 лет. Заболевание у них диагностировано интранатально. С рождения у детей наблюдались сниженная двигательная активность («синдром вялого ребенка») и характерная пассивная поза с отведением и наружной ротацией бедер («поза лягушки»). На момент обследования у этих пациентов отмечались выраженные двигательные нарушения в виде периферического паралича проксимальных отделов ног и рук, арефлексии (снижение сухожильных и периостальных рефлексов), диффузной мышечной гипотонии. По мере прогрессирования заболевания патологический процесс распространялся на мышцы туловища, рук и шеи. Параллельно с мышечной атрофией нарастали и перифериче-



Рис. 1. Больная Н., 9 лет. ПСМА II типа. Выраженный кифосколиоз



Рис. 2. Больной А., 23 года. ПСМА III типа

Таблица 1. Концентрация нейротрофинов в сыворотке крови в изучаемых группах ( $X \pm \sigma$ )

Концентрация нейротрофинов, пг/мл	Больные СМА (n=35)	Здоровые (контроль, n=40)	p
ФРН	2687±1455	647±411	<0,001
ФРГМ	32 307±11 250	24 317±6488	<0,001
ЦНТФ	24,7±13,7	18,4±10,9	0,034

Таблица 2. Концентрация нейротрофинов в сыворотке крови в изучаемых группах в зависимости от возраста ( $X \pm \sigma$ )

Концентрация нейротрофинов, пг/мл	Больные СМА (n=35)		Здоровые (контроль, n=40)	
	до 18 лет (n=21)	старше 18 лет (n=14)	до 18 лет (n=20)	старше 18 лет (n=20)
ФРН	3680±936	1196±448***	625±444**	668±385**
ФРГМ	36 103±11 534	26 611±8254**	26 876±6924*	21 758±4969*
ЦНТФ	21,8±13,9	28,1±12,5	21,1±13,8	15,7±6,4**

**Примечание.** Различия концентрации нейротрофинов в зависимости от возраста у больных СМА и в группе контроля: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ . Различия концентрации нейротрофинов в зависимости от наличия либо отсутствия СМА в одинаковых возрастных группах: \* –  $p < 0,01$ ; \*\* –  $p < 0,001$ .

ские парезы. Дети не могли сидеть и держать голову, вставать на ноги, перестали брать в руки игрушки. Определялся характерный мелкий тремор пальцев вытянутых рук. Чувствительных расстройств, а также задержки психического развития у этих пациентов не выявлено. Отмечались вегетативные нарушения в виде умеренного дистального гипергидроза.

ПСМА II типа страдали 12 детей (4 девочки и 8 мальчиков) в возрасте от 2 до 12 лет. У 2 из этих пациентов заболевание носило семейный характер, у 10 – спорадический. Двигательный дефект проявлялся с рождения. В соответствии с классификацией T. Munsat (1990) больные были разделены на три группы: тяжелый тип (возраст начала ПСМА – от 0 до 6 мес) – 4 больных; промежуточный тип (возраст начала – от 1 до 8 мес) – 6 больных и мягкий, благоприятный тип (возраст начала – после 1 года) – 2 больных. Клиническая картина была представлена вялыми параличами рук и ног, с преобладанием процесса в проксимальных отделах, активные движения сохранялись в дистальных отделах рук, мышцах шеи, мимической и дыхательной мускулатуре. Наблюдались генерализованные фасцикуляции мышц и выраженная диффузная мышечная гипотония. Изменения в костно-суставной системе также были представлены выраженными контрактурами крупных суставов конечностей и кифосколиозом (рис. 1). Функции тазовых органов сохранены. Нарушений чувствительности и интеллекта не отмечалось.

ПСМА III типа диагностирована у 10 больных в возрасте от 7 до 28 лет. В 8 случаях установлен спорадический характер заболевания, в 2 подтвердился аутосомно-рецессивный тип наследования (болели брат и сестра пациентов). ПСМА дебютировала в возрасте 2–10 лет. Двигательные нарушения имели проксимальную локализацию, развивалась арефлексия. Особенности синдрома поражения мышц проявлялись компенсаторной гипертрофией икроножных и ягодичных мышц, фасцикуляциями (рис. 2). Пирамидных знаков и бульбарных нарушений не выявлено.

В 1 случае развивалась офтальмоплегия, в 2 – сердечная недостаточность вследствие нарушения проводимости сердца. Заболевание у всех пациентов прогрессировало медленно.

*Дистальный тип* СМА наблюдался у 2 пациентов (болезнь Арана–Дюшенна) и носил спорадический характер, начало заболевания приходилось на 30 лет и 32 года. Клинические проявления были представлены дистальными парезами рук, сопровождающимися фасцикуляциями. Характерная особенность данного типа СМА – формирование сгибательных контрактур в пальцах кистей. В дальнейшем развивался мышечный синдром. Течение заболевания было медленно прогрессирующим, амиотрофии распространялись на проксимальные отделы рук, а затем на туловище и ноги. Этот процесс длился несколько десятков лет. Дифференциальный диагноз проводили прежде всего с наследственной моторно-сенсорной невропатией I и II типов и хронической полиневропатией.

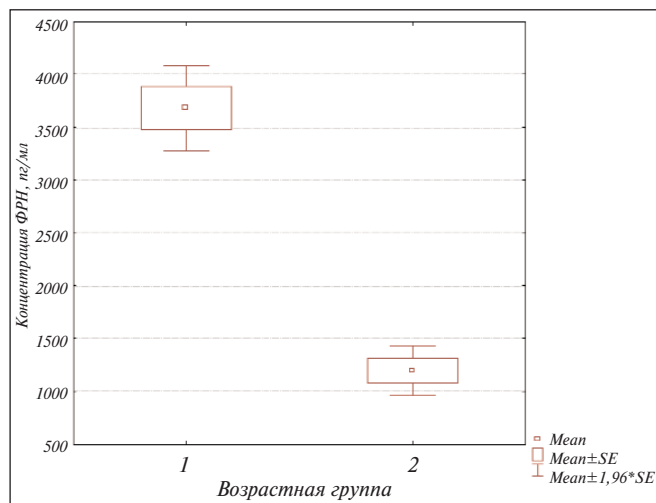
Основными отличительными признаками полиневропатии являются дистальный тип нарушения чувствительности и преимущественное поражение разгибателей.

*Бульбарно-спинальную форму* СМА (болезнь Кеннеди) имели 3 мужчин, возраст больных на момент обследования – 38 лет, 44 и 53 года. При осмотре у них выявлялись бульбарные симптомы: атрофия мышц языка с фасцикуляциями, парез мягкого неба со снижением глоточного рефлекса, затруднение глотания, арефлексия, фасцикуляции в области лица. Пирамидные знаки отсутствовали, как и нарушения чувствительности и признаки поражения головного мозга. Заболевание прогрессировало очень медленно, не влияя на ожидаемую продолжительность жизни. Дефектный ген обнаружен на длинном плече X-хромосомы в зоне гена андрогенных рецепторов. Особенностью поражения бульбарных мышц явились их длительная функциональная сохранность, несмотря на наличие выраженных атрофий.

Еще у 1 больного (47 лет) диагностирована *мономиелическая мышечная атрофия* – редкая форма, при которой наблюдается поражение только одной конечности. Заболевание возникло в 40 лет и имело медленно прогрессирующее течение. Наблюдались атрофии проксимальных и дистальных отделов правой руки, арефлексия, контрактуры суставов, других нарушений со стороны нервной системы не выявлено.

Данные иммуноферментного анализа свидетельствуют о том, что концентрации ФРГМ, ФРН и ЦНТФ в сыворотке крови у больных СМА статистически значимо выше, чем у здоровых (табл. 1).

Для дальнейшего изучения больные СМА были разделены на две возрастные группы – младше 18 лет (n=21) и старше 18 лет (n=14). Концентрация нейротрофинов, результаты оценки достоверности различий показателей в зависимости от возрастной группы у больных СМА и в группе контроля, а также результаты оценки достоверности разли-



**Рис. 3.** Концентрация ФРН в сыворотке крови у больных СМА в возрастных группах до 18 лет (1) и старше 18 лет (2)

чий концентрации нейротрофинов в одинаковых возрастных группах в зависимости от наличия либо отсутствия СМА приведены в табл. 2.

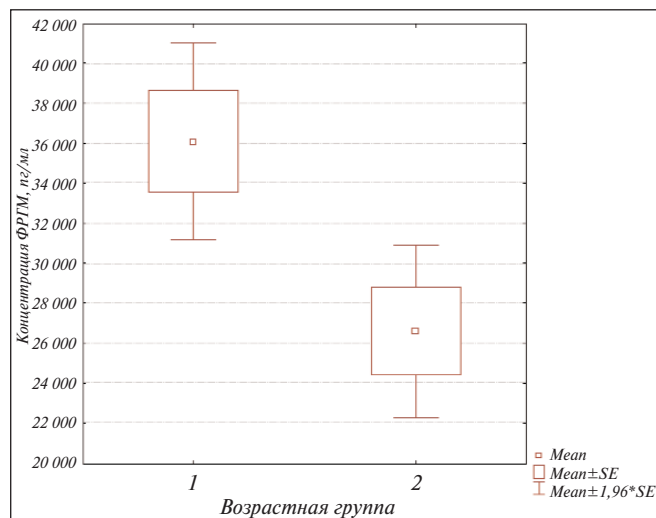
Было выявлено, что уровень ФРН и ФРГМ статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выше у пациентов младше 18 лет, чем у пациентов старше 18 лет (рис. 3, 4).

Также было установлено, что в контрольной группе уровень ФРГМ у лиц до 18 лет статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выше, чем у лиц старше 18 лет (рис. 5).

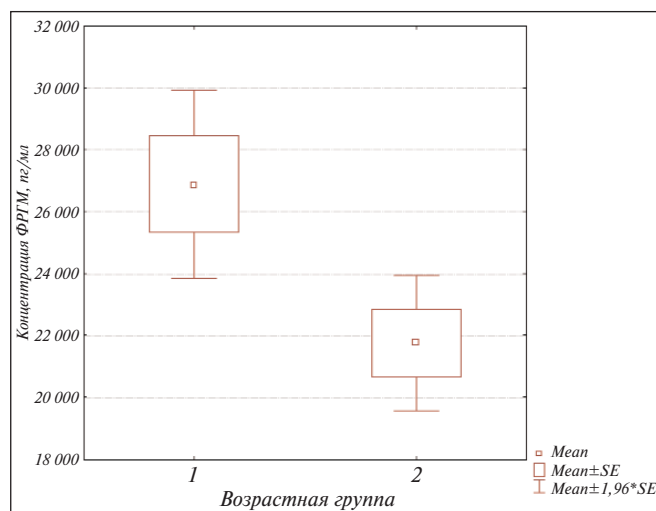
Сопоставление концентраций ФРН у здоровых (контрольная группа) и больных СМА показало, что в группе больных СМА младше 18 лет имеет место статистически значимое ( $p < 0,001$ ) повышение концентрации ФРН ( $3680 \pm 936$  пг/мл) в сравнении с контрольной группой ( $625 \pm 444$  пг/мл) того же возраста. Для концентрации ФРГМ выявлена та же закономерность.

При сравнении концентрации нейротрофинов в возрастной группе старше 18 лет установлено, что у больных СМА концентрация ФРН и ЦНТФ статистически значимо ( $p < 0,001$ ) превышала таковую в контрольной группе:  $1196 \pm 448$  против  $668 \pm 385$  пг/мл для ФРН и  $28,1 \pm 12,5$  против  $15,7 \pm 6,4$  пг/мл для ЦНТФ.

Анализ неврологических симптомов позволил выделить общие диагностические критерии СМА в виде развития симметричных вялых парезов конечностей с преимущественным поражением проксимальных отделов ног и мышц туловища. Денервация мышечных волокон у больных СМА подтверждена при электромиографии: регистрировалась спонтанная активность в виде фибрилляций, ритма «частоты», синхронизированных потенциалов, что свидетельствовало о системном процессе на уровне мотонейронов спинного мозга. Однако, несмотря на схожесть ряда клинических симптомов, отмечался полиморфизм формулы двигательных нарушений, времени дебюта заболевания, характера его прогрессирования и прогноза. В клиническом полиморфизме распределения парезов определенную роль играет соматототическая организация альфа-мотонейронов в группы (ядра) по локализации (кисть – предплечье – плечо) и функции (сгибатели – разгибатели). Установлено также, что проксимальные формы заболевания имеют более ранний дебют и более тяжелое, прогрессирующее течение, хотя



**Рис. 4.** Концентрация ФРГМ в сыворотке крови у больных СМА в возрастных группах до 18 лет (1) и старше 18 лет (2)



**Рис. 5.** Концентрация ФРГМ в сыворотке крови у обследованных контрольной группы (здоровые) в возрасте до 18 лет (1) и старше 18 лет (2)

дольше остаются сохранными движения в дистальных отделах конечностей. В то же время дистальные формы СМА отличаются более мягким течением и более поздним началом. Возможно, фенотипический полиморфизм можно объяснить гетерогенным полиморфизмом СМА. Известно, что патологические гены СМА картированы на коротком плече хромосомы 5 в области 5q12.2–13.3, но характер мутаций может быть различным, как и комбинация пораженных локусов (7, 8 экзоны) [8]. Установлено, что больные ПСМА I типа имеют от 1 до 2 копий гена *SMNc*, у большинства пациентов с ПСМА II типа ген *SMNc* представлен 2–3 копиями, а большая часть больных ПСМА III типа имеют от 3–4 до 5–6 копий гена *SMNc* [9]. Однако описаны случаи, когда число копий гена *SMNc* не коррелирует с тяжестью течения заболевания [10]. Существует мнение, что увеличение числа копий других генов, лежащих в области дупликации – *SERF1A(H4F5)*, *NAIP* и *GTF2H2*, – также могут влиять на фенотип больного ПСМА [11]. Но доказано, что присутст-

вие мутаций в этих генах не коррелирует с тяжестью течения ПСМА [12]. Ряд исследователей отмечает гендерную зависимость: ПСМА типа I значительно чаще наблюдается у девочек [13]. Предполагают, что наличие гена *NAIP* является необходимым условием для активации протективного фактора, зависящего от пола [14]. К сожалению, редкость данной патологии не позволяет подтвердить это предположение на более широкой выборке пациентов. Таким образом, генетические исследования показали, что основным модификатором фенотипа СМА является ген *SMNc*, а критическим параметром — количество белка *SMN*, которое он может продуцировать [15]. Однако высокая степень вариабельности у индивидов размеров генов и последовательности их расположения в регионе СМА может объяснить отсутствие в настоящее время четкой генетически-фенотипической корреляции данного заболевания. Возможно, существует полиморфизм как биохимических, так и молекулярных механизмов, приводящих к формированию различных форм СМА. Так, в нашем исследовании выявлена гиперэкспрессия нейротрофинов (ФРН, ФРГМ, ЦНТФ) в сыворотке крови у больных СМА. Кроме того, отмечено, что содержание ФРН и ФРГМ в сыворотке крови у больных СМА в возрасте до 18 лет статистически значимо превышает эти показатели у больных СМА старше 18 лет. Если учесть, что проксимальные формы СМА чаще наблюдаются у детей, то можно предположить, что существуют биохимические мо-

дифицирующие факторы, играющие определенную роль в формировании клинического полиморфизма СМА, одним из которых является гиперэкспрессия ФРН и ФРГМ. Важно отметить, что гиперэкспрессия нейротрофинов у больных ПСМА может быть связана с длительностью заболевания, в результате чего на протяжении многих лет болезни происходит гибель значительной части популяции нейронов, а синтез нейротрофинов клетками-мишенями остается значительным вследствие активно протекающих процессов роста у детей. Однако, как показали наши исследования в области патогенеза СМА в эксперименте с органо-типической культурой ткани, высокие концентрации нейротрофинов оказывают ингибирующее действие на рост нейритов сенсорных ганглиев [16]. Вследствие этого гиперэкспрессию нейротрофинов можно рассматривать как фактор, способствующий дальнейшему прогрессированию и развитию более тяжелой клинической формы СМА — СМА I и II типа.

**Заключение.** Таким образом, клинический полиморфизм СМА, по нашему мнению, можно объяснить полиморфизмом различных патогенетических факторов: генетических, морфофункциональных, биохимических. Впервые отмечена роль гиперэкспрессии нейротрофинов в развитии более тяжелых клинических типов СМА (ПСМА), что может быть связано как с онтогенетическими особенностями детского возраста, так и с длительностью заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев ЕИ, редактор. Неврология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 936 с. [Gusev EI, editor. Neurology. National Guide. Under edition RAS academician Gusev E.I. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 936 p.]
2. Sumner CJ. Molecular mechanisms of spinal muscular atrophy. *J Child Neurol.* 2007 Aug;22(8): 979-89.
3. Blais M, Levesque P, Bellenfant S, Berthod F. Nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3 and glial-derived neurotrophic factor enhance angiogenesis in a tissue-engineered in vitro model. *Tissue Eng Part A.* 2013 Aug;19(15-16):1655-64. doi: 10.1089/ten.tea.2012.0745. Epub 2013 Mar 26.
4. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins. Roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:677-736.
5. He YY, Zhang XY, Yung WH, et al. Role of BDNF in central motor structures and motor diseases. *Mol Neurobiol.* 2013 Dec;48(3):783-93. doi: 10.1007/s12035-013-8466-y. Epub 2013 May 7.
6. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor. 35 years later. *Science.* 1987 Sep 4;237(4819): 1154-62.
7. Sun XL, Chen BY, Duan L, et al. The pro-form of glia cell line-derived neurotrophic factor: a potentially biologically active protein. *Mol Neurobiol.* 2014 Feb;49(1):234-50. doi: 10.1007/s12035-013-8515-6. Epub 2013 Aug 10.
8. Ogino S, Wilson RB. Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics. *Expert Rev Mol Diagn.* 2004 Jan;4(1):15-29.
9. Wirth B, Brichta L, Schrank B, et al. Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. *Hum Genet.* 2006 May;119(4): 422-8. Epub 2006 Mar 1.
10. Prior TW, Swoboda KJ, Scott HD, et al. Homozygous SMN1 deletions in unaffected family members and modification of the phenotype by SMN2. *Am J Med Genet A.* 2004 Oct 15; 130A(3):307-10.
11. Забненкова ВВ, Дадали ЕЛ, Поляков АВ. Модифицирующие факторы, оказывающие влияние на тяжесть течения спинальных мышечных атрофий I—IV типов. Медицинская генетика. 2011;(5):15-21. [Zabnenkova VV, Dadali EL, Polyakov AV. The modifying factors influenced on the severity of spinal muscular atrophy, type I—III. *Meditsinskaya genetika.* 2011;(5):15-21. (In Russ.)].
12. Arkblad E, Tulinius M, Kroksmark AK, et al. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. *Acta Paediatr.* 2009 May;98(5): 865-72. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008. 01201.x. Epub 2009 Jan 20.
13. Oprea GE, Krober S, McWhorter ML, et al. Platin 3 Is a Protective Modifier of Autosomal Recessive Spinal Muscular Atrophy. *Science.* 2008 Apr 25;320(5875):524-7. doi: 10.1126/science.1155085.
14. Jedrzejowska M, Milewski M, Zimowski J, et al. Phenotype modifiers of spinal muscular atrophy: the number of SMN2 gene copies, deletion in the NAIP gene and probably gender influence the course of the disease. *Acta Biochim Pol.* 2009;56(1):103-8. Epub 2009 Mar 14.
15. Le TT, Pham LT, Butchbach ME, et al. SMNDelta7, the major product of the centromeric survival motor neuron (SMN2) gene, extends survival in mice with spinal muscular atrophy and associates with full-length SMN. *Hum Mol Genet.* 2005 Mar 15;14(6):845-57. Epub 2005 Feb 9.
16. Соколова МГ, Пеннийянен ВА, Резванцев МВ и др. Оценка реиннервационного процесса у больных спинальной мышечной атрофией 2 типа в комплексном клинико-экспериментальном исследовании. Вестник СЗГМУ. 2014;6(4):45-52. [Sokolova MG, Penniyainen VA, Rezvantsev MV, et al. Study of reinnervation process in patients with 2 type of spinal muscular atrophy: clinical experimental study. *Vestnik SZGMU.* 2014;6(4):45-52. (In Russ.)].

Поступила 30.11.2016

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.