

К вопросу о молекулярно-генетических механизмах первичной мышечной дистонии

Ф. В. БАГИНСКИЙ, Г. Г. ГОНЧАРЕНКО

Введение

Мышечная дистония (МД) – хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы с преимущественным поражением экстрапирамидных образований, характеризующееся произвольными, нерегулярно и неритмично повторяющимися изменениями мышечного тонуса, развитием патологических поз и насильственными (чаще вращательными) движениями в той или иной части тела [1–4, 10].

МД классифицируют по этиологии, возрасту начала болезни и по топографическому распределению дистонических синдромов.

По топографической локализации выделяют пять форм (вариантов). 1. Фокальная форма характеризуется развитием дистонического синдрома в какой-либо одной части тела. 2. Сегментарная дистония характеризуется развитием синдрома в двух смежных областях тела. 3. Мультифокальная дистония – дистонические синдромы присутствуют в двух и более областях тела. 4. Гемидистония – в процесс вовлекаются рука и нога с одной стороны; при этом может вовлекаться и одноименная половина лица. 5. Генерализованная дистония – МД развивается в мышцах туловища, конечностей и лица.

Для генерализованной формы МД распространенность составляет примерно 3, 4 на 100 000 населения, а для фокальных форм – около 30 на 100 000 населения. Наиболее часто из всех вариантов МД встречаются такие фокальные формы: спастическая кривошея (СК) и блефароспазм. Коэффициент распространенности спастической кривошеи в Республике Беларусь в группе лиц в возрасте от 18 до 59 лет составляет 36,1 на 1000 000 населения [2, 3].

По этиологии МД разделяют на первичную и вторичную. Вторичная дистония является симптомом или осложнением какого-либо патологического состояния. Первичная (идиопатическая) дистония является самостоятельным заболеванием, в развитии которой основную роль отводят наследственно-генетическим факторам [1, 4–7, 11].

Хотя первичные МД представляют собой достаточно редкую группу заболеваний, их исследование является актуальным в силу недостаточной изученности молекулярных механизмов развития этих болезней.

В последнее время первичные дистонии привлекают к себе все большее внимание как клиницистов, так и молекулярных генетиков в силу сложности и неоднозначности в понимании развития этого заболевания. Сам термин «дистония» был введен Оппенгеймом еще в 1911 году, когда он описал первичную генерализованную форму МД [7, 10, 11]. С тех пор изучением этого заболевания занимались многие ученые-клиницисты. Существенный вклад в это направление внесла белорусская научно-клиническая школа [2, 3]. Ее представителями были детально изучены клинические формы и различные проявления заболевания, а также разработана диагностика и эффективные методы лечения [2, 3, 6].

В то же время следует отметить, что, несмотря на четкий наследственный характер, данное заболевание до недавнего времени не подвергалось детальному молекулярно-генетическому анализу, что не позволяло вскрыть глубинные причины его возникновения и особенности патогенеза. Поэтому патогенез этой болезни до сих пор окончательно не изучен и эффективные методы профилактики и полного излечения МД еще не разработаны.

В связи со всем вышеизложенным целью нашей работы было осветить молекулярно-генетические механизмы определяющие различные формы мышечных дистоний и проанализировать характер наследования мутантных генов, контролирующих процесс развития этих заболеваний.

Результаты и обсуждение

Структурно-функциональная характеристика гена *DYT1*, вызывающего идиопатическую торсионную дистонию.

Особенностью генетической идентификации первичной дистонии является сравнительно недавнее открытие и картирование генов ее обуславливающих [10, 11].

Известно, что первичная дистония – генетически разнородная группа, при этом макроскопически и микроскопически в нервной ткани головного мозга не находят каких-либо изменений [1, 10, 11]. Идиопатическая МД зачастую передается по аутосомно-доминантному типу, но есть также формы с аутосомно-рецессивным и X-сцепленным типом наследования. На сегодняшний день генерализованная форма идиопатической МД с ранним началом называется идиопатической торсионной дистонией (ИТД). ИТД встречается с частотой приблизительно 1/160000 в общей популяции и в 5-10 раз чаще в этнической группе евреев ашкенази.

Впервые ген ИТД был картирован в 1989 г. L. Ozelius и соавт. на длинном плече 9-й хромосомы (локус 9q 32-34) и был обозначен как *DYT1* (*TOR1A*) [12-16]. Схематическое изображение хромосомы 9 с указанием локализации гена *DYT1* показано на рис. 1.

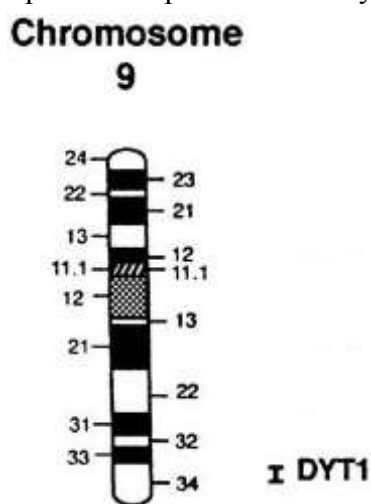


Рисунок 1 – Локализация гена *DYT1* в хромосоме 9

Примечательно, что одна и та же мутация (GAG делеция) в 5-м экзоне гена *DYT1* была выявлена у больных ИТД разных этнических групп [10-13] (рис.2).

Популяционно-генетический анализ позволяет предполагать, что данная мутация произошла приблизительно 350 лет назад в еврейской популяции ашкенази в Литве или Беларуси [11, 14, 17]. Известно, что эта этническая группа переселилась в 14 – 15 столетии из Германии в Брест и Гродно. Они с течением времени полностью ассимилировали еврейское население ханнаинитов, проживавших здесь ранее [8]. Учитывая популяционно-этническую изолированность этой группы населения, частота встречаемости данной мутации у ашкенази оказалась значительно выше, чем в общей популяции, что, скорее всего, объясняется инбридингом в замкнутой популяции.

Также описано два случая, возникшие независимо друг от друга (один больной русского происхождения, другой – представитель этнической группы швейцарцев-меннонитов) мутации *de novo* GAG делеции в *DYT1* в XX столетии [17].

Было установлено, что в норме ген *DYT1* кодирует белок, который был назван торсинА. Этот белок относится к семейству белков-шаперонов с АТФазной активностью. Они участвуют в конформационных изменениях белков клетки, в т.ч. их фолдинге и деградации, в мембранном трафике, в образовании и транспортировке везикул, в функционировании органелл и в высвобождении нейротрансмиттеров [20-24].

Обнаруживается высокий уровень экспрессии торсина А в дофаминэргических нейронах головного мозга. GAG-делеция в 5-м экзоне гена *DYT1* приводит к выпадению остатка глутаминовой кислоты в С-конце торсинаА, в АТФ связывающем домене. В результате изменяется конформационная структура этого протеина, неминуемо приводящая к нарушению его свойств. Было показано, что в норме торсинА равномерно распределяется по мембранным структурам ци-

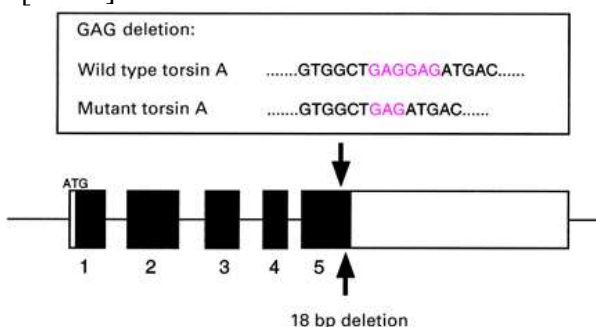


Рисунок 2 – GAG-делеция в 5-м экзоне гена *DYT1*

топлазмы нейронов, в большом количестве присутствует в аксонах. Мутантная форма торсинаА концентрируется в виде небольших включений («глыбок») вокруг ядра [20-24].

Неясным остается вопрос о низкой пенетрантности гена DYT1 (30 – 40%). Возможно, в большинстве случаев, на себя всю функцию берет нормальная – не мутантная – аллель. Случаи гомозиготного состояния мутантного гена DYT1 в мировой литературе не описаны, что, вероятно, либо эмбрионально летально, либо имеет совершенно иное клиническое проявление. Также нет сообщений, четко описывающих другие мутации в этом гене при МД, что, возможно, не сказывается на функционировании белка торсинаА, либо также является леталью еще в пренатальном периоде.

Генетический анализ показал, что «универсальная» GAG делеция в гене DYT1 обнаруживается не только у больных с ИТД, но также и у больных с фокальными формами МД. Хотя для фокальных и сегментарных форм первичных дистоний роль гена DYT1 менее ясна. Существует ряд работ, в которых каких-либо мутаций в 5-м экзоне гена DYT1 при фокальных и сегментарных формах МД не выявлено [16, 25]. В настоящее время значительно большее значение при фокальных формах МД (ФМД) придается генам DYT6, DYT7 и DYT13.

Гены DYT 6, DYT 7, DYT 13 и DRD 5 при фокальных формах мышечной дистонии.

Ген DYT6 был впервые выявлен у 2-х взрослых больных с ФМД в 1997 г. [26]. Оба пациента были представителями этнической группы швейцарцев-меннонитов. В данном случае мы видим определенную аналогию с частотой встречаемости данного гена у представителей этой протестантской секты (закрытой этнической группы) первой половины 16 века [9] с подобной закрытой этнической группой евреев-ашкенази на территории нынешней Беларуси примерно в тот же исторический период.

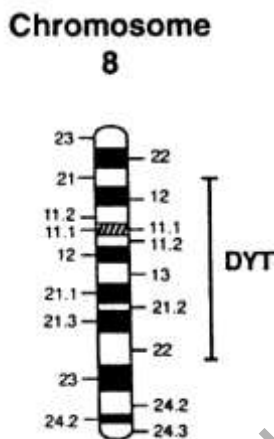


Рисунок 3 – Хромосомная локализация гена DYT6

Затем данный ген находили у больных с ФМД разных национальностей. Клиническими особенностями DYT6-дистонии являются: юный возраст больных (в среднем 19 лет) на момент манифестации заболевания и возможность дальнейшего перехода из фокальной в генерализованную форму МД. За это она получила название «смешанная» форма наследственной МД. Какой белок кодирует данный ген и каковы его функции, до сих пор неизвестно [10-12]. Тип наследования – аутосомно-доминантный с пенетрантностью 30%. Ген DYT6 локализован в 8-й хромосоме: 8p21 – 8q22 (рис 3).

Ген DYT7 впервые был выявлен у больных с ФМД, немцев по происхождению, на коротком плече 18-й хромосомы [27]: рис. 4.

Затем было показано, что данный ген может обуславливать развитие и сегментарных форм МД [10, 13, 28]. Средний возраст больных на начало заболевания составляет 43 года (от 23 до 70 лет). Не описано случаев генерализованной формы DYT7-дистонии [10, 13, 27].

В большинстве случаев ФМД при генетическом типировании больных и их родственников, выявляется патологически измененный ген, локализованный в 1-й хромосоме (1p36.13-1p36.32), который в последующем был обозначен как DYT13 (рис. 5).

Считается, этот ген основной «виновник» спорадических случаев фокальных или

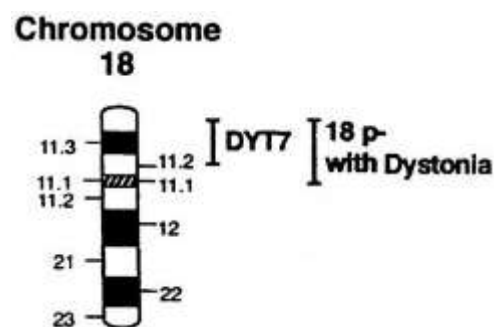


Рисунок 4 – Хромосома 18 с указанием локализации гена DYT7

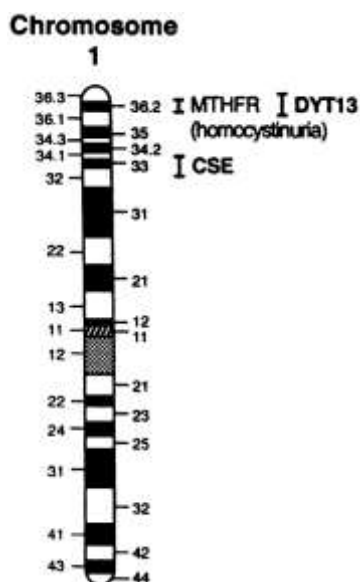


Рисунок 5 – Локализация гена DYT13

сегментарных форм МД. Спорадичность может объясняться довольно низкой пенетрантностью гена. Возраст манифестации DYT13 дистонии очень разнородный: от 5 лет до зрелого.

Как описано выше, наиболее часто встречаются ФМД, и особенно такая нозологическая единица – СК, которая характеризуется стойкими, насильственными спазмами клонического и тонического характера мышц шеи, приводящие к патологическим движениям и позам головы [1-3,6,29]. «Семейные случаи» встречаются значительно реже, чем спорадические варианты.

Итак, наиболее часто у больных СК и их кровных родственников находят гены DYT6, DYT7 и DYT13. Низкая пенетрантность генов, ответственных за развитие первичных МД, может быть обусловлена низкой скоростью накопления белка, синтезируемого с мутантного аллеля, или возможными механизмами «отграничения» неправильно функционирующего белка. В последнее время в развитии СК все большее значение придают также изменениям гена, кодирующего дофаминовый рецептор D5

(DRD5). В некоторых работах показано, что у ряда пациентов со СК в Великобритании и Италии изменений в генах DYT1, DYT6, DYT7 и DYT13 не было, но находили изменения в гене DRD5 [30, 31].

Характеристика генов, определяющих группу заболеваний «дистония – плюс»

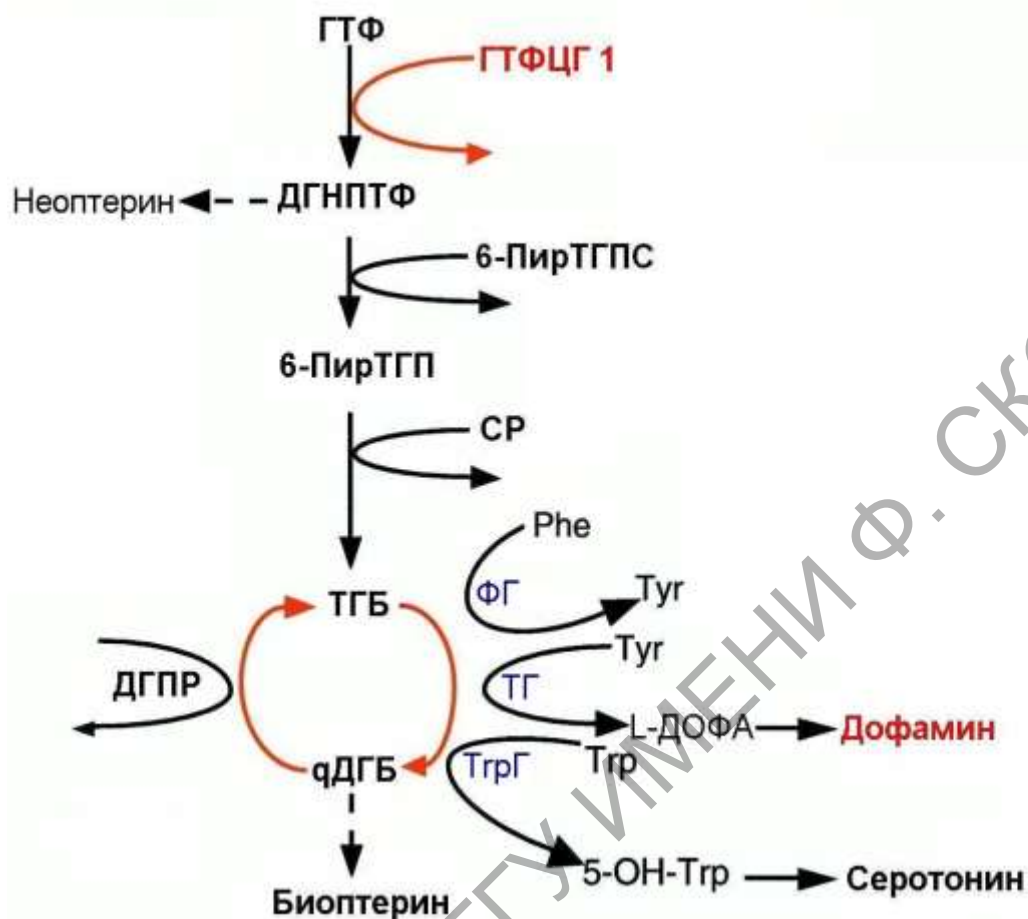
Все вышеуказанные первичные дистонии в своем клиническом проявлении имеют только дистонический синдром. Существует же группа заболеваний, которые в отличие от первичной МД помимо дистонического синдрома сочетают еще и другую неврологическую симптоматику. За такое сочетание в клинике данная группа заболеваний была названа «Дистония-плюс» [1, 10, 12, 13]. Но также, как и при первичных МД, у больных с дистонией-плюс не находят патанатомических изменений в ЦНС, т.е. поломка при данной патологии происходит на биохимическом уровне и не имеет макро- и микроскопического морфологического субстрата. В эту группу заболеваний входят ДОФА-чувствительная (или ДОФА-зависимая) дистония (или дистония с паркинсонизмом) и «дистония-миоклонус».

ДОФА-зависимая дистония (ДЗД) – редкое заболевание, проявляется в раннем детстве. Как правило, сперва появляются дистонические проявления в ногах и характеризуется флюктуацией симптомов в течении суток. Так, в начале дня больной может без существенных ограничений передвигаться, а после обеда практически не может делать этого самостоятельно. В основе лежит генетическая поломка одного из ферментов, участвующего в биохимическом каскаде синтеза дофамина. В результате чего в подкорковых ядрах головного мозга возникает дефицит этого нейротрансмиттера, который может быть восполнен приемом предшественника дофамина – L-ДОФА [1, 10, 33].

На рис. 6 представлена схема биохимических реакций образования дофамина. ГТФ-циклогидролаза 1 (ГТФЦГ 1) превращает ГТФ в дигидронеоптерин трифосфат, который в свою очередь, через образование 6-пировуил-тетрагидроптерина превращается в тетрагидробиоптерин (ТГБ). ТГБ является коферментом тирозингидроксилазы, которая синтезирует из L-ДОФА дофамин.

Абсолютное большинство всех клинических случаев ДЗД связано с мутацией гена, кодирующего ГТФЦГ 1, находящегося на длинном плече 14-й хромосоме, в локусе 14q21-22 [33-36]. И если в гене DYT1 находят «универсальную» мутацию – GAG делецию в пятом экзоне, – характерную для всех случаев первичной торсионной дистонии у больных любой национальности, то в гене ГТФЦГ 1 известно на сегодняшний день более 40 видов мутаций [36-42].

Иногда в литературе ген, кодирующий ГТФЦГ1, обозначается как DYT5 и ДЗД называли как DYT5-дистония. Впоследствии были описаны случаи развития ДЗД, связанные с нарушением функционирования других ферментов, участвующих в синтезе дофамина [43,44], что говорит о большой генетической гетерогенности данного заболевания.



Обозначения: ГТФЦГ 1 – ГТФ-циклогидролаза 1; ДГНПТФ – дигидронеоптерин трифосфат; 6-ПирТГПС – 6-пирувоил-тетрагидроптерин синтаза; СР – сепиаптерин редуктаза; ТГБ – тетрагидробиоптерин; qДГБ – q-дигидробиоптерин; ДГПР – дигидроптеридин редуктаза; ФГ – фенилаланин гидроксилаза; ТГ – тирозингидроксилаза; ТрпГ – триптофан гидроксилаза; 5-ОН-Трп – 5-гидрокси триптофан.

Так, выявлены пациенты с ДЗД, у которых генетическая поломка была в гене, находящийся на коротком плече 11-й хромосомы – locus 11p15.5, – кодирующий тирозингидроксилазу. Этот фермент, превращает аминокислоту тирозин в L-ДОФА [43,44].

Другим видом дистонии-плюс является миоклонус-дистония. Эта редкая патология клинически характеризуется миоклоническими подергиваниями, чаще проксимальной мускулатуры, губ; дистонические феномены чаще фокального характера (СК, писчий спазм). Данное заболевание также генетически гетерогенно. Недавно было идентифицировано несколько генов, ответственных за ее развитие [45]. Первый – локализуется в 7-й хромосоме, locus 7q21-7q31. Этот ген в литературе обозначается как DYT11 и отвечает за синтез ε-саркогликана (ЭСГ) [46-49]. Саркогликаны (α, β, γ, σ и ε) – трансмембранные компоненты дистрофин-гликопротеидного комплекса, который связывает цитоскелет с межклеточным пространством в мышечных волокнах. Мутации генов, отвечающих за синтез α-, β-, γ- и σ-саркогликана, обуславливают развитие мышечных дистрофий. Мутации же в ЭСГ не приводят к мышечным дистрофиям, а отвечают за развитие миоклонус-дистонии.

Второй ген, идентифицированный у пациентов с миоклонус-дистонией, располагается в локусе 18p11. Белок, кодируемый этим геном, неизвестен. Передается по аутосомно-доминантному типу, описано всего несколько случаев данного генетического варианта

[45,49]. Третий ген кодирует D2 допаминовый рецептор, но его роль в развитии миоклонус дистонии на сегодняшний день спорная [50].

Обобщая все вышеизложенное, следует подчеркнуть, что, несмотря на достаточную изученность клинических форм МД, молекулярно-генетическая природа первичных МД остается не до конца выясненной.

Хотя при идиопатических МД не выявлено патанатомического субстрата, генетически эта группа заболеваний является очень гетерогенной.

Исследованиями различных научных групп выявлена универсальная GAG-делеция в гене DYT1 при ИТД, генетическая разнородность ФМД, а также редких форм МД (ДЗД и миоклонус-дистонии).

Остаются неизученными некоторые гены отдельных форм МД, а также молекулярно-генетические механизмы развития болезни при поломках в определенных генах.

Выявление механизмов реализации генетических поломок на молекулярном уровне и причин их обуславливающих позволят разработать методы лечения и профилактики этой группы заболеваний.

Заключение

Таким образом, в ходе исследований была выявлена универсальная GAG-делеция в гене DYT1 при идиопатической тарзионной дистонии, установлена генетическая разнородность факальных мышечных дистоний, а также редких форм МД. Некоторые гены отдельных форм МД, а также молекулярно-генетические механизмы развития болезни при поломках в определенных генах остаются все еще неизученными.

Abstract. The paper considers the character of inheritance of muscular dystonias. Universal GAG-deletion in gene DYT1 at idiopathic torsion dystonias, genetic heterogeneity of focal muscular dystonias are also revealed and rare MD forms are established in the paper.

Литература

1. Болезни нервной системы: Руководство для врачей: В 2-х т. – Т. 2 / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. – 2-е изд., перераб и доп. – М.: Медицина, 2001. – С. 480.
2. Лихачёв, С.А. Фокальные мышечные дистонии: классификация, диагностика и перспективы их лечения препаратами ботулотоксина А в Республике Беларусь. / С.А. Лихачёв, Ю.Н. Рушкевич // Мед. новости. – 2002. – № 7. – С. 47-50.
3. Лихачев, С.А., Эпидемиологические аспекты спастической кривошеи в Республике Беларусь / С.А. Лихачев, Ю.Н. Рушкевич // Неврологический журнал. – 2005. – № 2. – С. 29-33.
4. Маркова, Е.Д. Особенности клиники, патогенеза и лечения торсионной дистонии в детском возрасте / Е.Д. Маркова // Журн. Невропатол и психиатрии. – 1989. – № 8. – С.32-35.
5. Голубев, В.Л. Клинический полиморфизм и лечение мышечной дистонии / В.Л. Голубев // Журн. Невропатол и психиатрии. – 1991. – № 3. – С.30-34.
6. Рушкевич, Ю.Н. Клинико-эпидемиологическая, нейрофизиологическая характеристика и лечение спастической кривошеи: автореф. дис.... канд. мед. Наук:..... / Ю.Н. Рушкевич, ГУ НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии МЗ РБ. – Минск, 2004. – С. 19.
7. Иллариошкин, С.Н. Молекулярная генетика наследственных дистонических синдромов / С.Н. Иллариошкин, Е.Д. Маркова, Н.И. Миклина, И.А. Иванова-Смоленская // Журн. неврологии и психиатрии. – 2000. – № 8. – С. 60-66.
8. Юфе, Э.Р. Яўрэі / Э.Р. Юфе, П.У. Церашковіч // Беларуская Энцыклапедыя. – Мінск: Беларуская энцыклапедыя. – 2004. – Т.18 – Кн.1 – С.316.
9. Мазоука, Н.К. Менаніты / Н.К. Мазоука // Беларуская Энцыклапедыя. – Мінск: Беларуская энцыклапедыя. – 2000. – Т.10 – С.283.
10. Tarsy, D. Dystonia / D. Tarsy, D. K. Simon // N Eng J Med. – 2006. – № 355. – P. 818-829.
11. Jarman, P.R. Primary torsion dystonia: the search for genes is not over. J. Neurol / P.R. Jarman, N del Grosso, E.M. Valente et al // Neurosurg. Psychiatry. – 1999. – № 67. – P. 395-397.

12. Nemeth, A.H. The genetics of primary dystonias and related disorders / A.H. Nemeth // *Brain*. – 2002. – № 125. – P. 695-721.
13. Jarman, P. R. Genetics of movement disorders and ataxia / P. R. Jarman, N. W. Wood // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2002. – № 73. – P. 22-26.
14. Warner, T.T. The molecular genetics of the dystonias / T.T. Warner, P.R. Jarman // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 1998. – № 64. – P. 427-429.
15. Ozelius, L.J. Fine Localization of the Torsion Dystonia Gene (DYT1) on Human Chromosome 9q34: YAC Map and Linkage Disequilibrium / L.J. Ozelius, J.Hewett, P. Kramer et al. // *Genome Res.* – 1997. – № 7. – P. 483-494.
16. Sibbing, D. Candidate gene studies in focal dystonia / D. Sibbing, F. Asmus, I.R. Konig et al. // *Neurology*. – 2003. – № 61. – P. 1097-1101.
17. Klein, Ch. De novo mutations (GAG deletion) in the DYT1 gene in two non-Jewish patients with early-onset dystonia / Ch. Klein, M. F. Brin, D. de Leon et al. // *Human Molecular Genetics*. – 1998. – Vol. 7, № 7. – P. 1133-1136.
18. Bressman, S.B. The DYT1 phenotype and guidelines for diagnostic testing / S.B. Bressman, C. Sabati, D. Raymond et al. // *Neurology*. – 2000. – № 54. – P. 1746-1752.
19. Lin, Yen-Wen. DYT1 mutation in a cohort of Taiwanese primary dystonias / Yen-Wen Lin, Hsiu-Chen Chang, Yah-Huei Wu Chou et al. // *Parkinsonism and Related Disorders*. – 2006. – № 12. – P. 15-19.
20. Hewett, J. Mutant torsin A, responsible for early-onset torsion dystonia, forms membrane inclusions in cultured neural cells / J. Hewett, Ch. Gonzalez-Agosti, D. Slater et al. // *Human Molecular Genetics*. – 2000. – Vol. 9, № 9. – P. 1403-1413.
21. Breakefield, X.O. TorsinA: Movement at many Levels / X. O. Breakefield, Ch. Kamm, Ph.I. Hanson // *Neuron*. – 2001. – Vol. 31. – P. 9-12
22. Hewett, J. W. Dystonia-causing mutant torsinA inhibits cell adhesion and neurite extension through interference with cytoskeletal dynamics / J. W. Hewett, J. Zeng, B. P. Niland et al. // *Neurobiology of Disease*. – 2006. – № 22. – P. 98-111.
23. Gonzalez-Alegre, P. Aberrant Cellular Behavior of Mutant TorsinA Implicates Nuclear Envelope Dysfunction in DYT1 Dystonia / P. Gonzalez-Alegre, H. L. Paulson // *The Journal of Neuroscience*. – 2004. – Vol. 24, № 11. – P. 2593-2601.
24. Gerace, L. TorsinA and torsion dystonia: Unraveling the architecture of the nuclear envelope / L. Gerace // *PNAS*. – 2004. – Vol.101, № 24. – P. 8839-8840.
25. Jamora, R. D. G. DYT1 mutations amongst adult primary dystonia patients in Singapore with review of literature comparing East and West / R. D. G. Jamora, Eng-King Tan, Chun-Ping Liu et al. // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2006. – № 247. – P. 35-37.
26. Almsy, L. Idiopathic torsion dystonia linked to chromosome 8 in Mennonite families / L. Almsy, S. B. Bressman, D. Raymond et al. // *Ann. Neurol*. – 1997. – Vol. 42, №4.
27. Leube, B. Idiopathic torsion dystonia: assignment of a gene to chromosome 18p in a German family with adult onset, autosomal dominant inheritance and purely focal distribution / B. Leube, D. Rudnicki, T. Ratzlaff et al. // *Hum Mol Genet*. – 1996. – Vol. 5, № 10. – P. 1673-1677.
28. Klein, C. Genetic analysis of three patients with an 18p- syndrome and dystonia / C. Klein, C.E. Page, P. LeWitt et al. // *Neurology*. – 1999. – № 52. – P. 649-652.
29. Jankovic, J. Cervical dystonia: Clinical findings and associated movement disorders / J. Jankovic, S. Leder, D. Warner, K. Schwartz // *Neurology*. – 1991. – № 41. – P. 1088-1091.
30. Placzek, M.R. Cervical dystonia is associated with a polymorphism in the dopamine (D5) receptor gene / M.R. Placzek, A. Misbahuddin, K. R. Chaudhuri et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2001. – № 71. – P. 262-264.
31. Brancati, F. Role of the dopamine D5 receptor (DRD5) as a susceptibility gene for cervical dystonia / F. Brancati, E.M. Valente, M. Castori et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2003. – № 74. – P. 665.
32. Klein C, Ozelius L.J., Hagenah J et al. Search for a founder mutation in idiopathic focal dystonia from northern Germany / Klein C, Ozelius L.J., Hagenah J et al. // *Am. J Hum Genet*. – 1998. – № 63. – P.1777-1782.
33. Robinson, R. GTP cyclohydrolase deficiency; intrafamilial variation in clinical phenotype, including levodopa responsiveness / R. Robinson, G. T. McCarthy, O. Bandmann et al. // *J. Neurol.*

Neurosurg. Psychiatry. – 1999. – № 66. – P. 86-89.

34. Jarman, P. R. GTP cyclohydrolase I mutations with dystonia responsive to anticholinergic drugs / P. R. Jarman, O. Bandmann, C.D. Marsden, N.W. Wood // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1997. – № 63. – P. 304-308.

35. Bonafe, L. Diagnosis of Dopa-responsive dystonia and other tetrahydrobiopterin disorders by the study of biopterin metabolism in fibroblasts / L. Bonafe, B. Thony, W. Leimbacher et al. // Clinical Chemistry. – 2001. – Vol. 47, № 3. – P. 477-485.

36. Tassin, J. Levodopa-responsive dystonia GTP cyclohydrolase I or parkin mutations? / J. Tassin, A. Durr, A.-M. Bonnet et al. // Brain. – 2000. – № 123. – P. 1112-1121.

37. Tamaru, Y. Clinical similarities of hereditary progressive/dopa responsive dystonia caused by different types of mutations in the GTP cyclohydrolase I gene / Y. Tamaru, M. Hirano, H. Ito et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1998. – № 64. – P. 469-473.

38. Bandmann, O. Dopa-responsive dystonia in British patients: new mutations of the GTP-cyclohydrolase I gene and evidence for genetic heterogeneity / O. Bandmann, T.G. Nygaard, R. Surtees et al. // Hum Mol Genet. – 1996. – Vol.5, № 3. – P. 403-406.

39. Klein, C. Exon deletions in the GCHI gene in two of four Turkish families with dopa-responsive dystonia / C. Klein, K. Hedrich, K. Kabakci et al. // Neurology. – 2002. – № 59. – P. 1783-1786.

40. Grimes, D.A. Phenocopies in a large GCHI mutation positive family with dopa responsive dystonia: confusing the picture? / D.A. Grimes, C.L. Barclay, J. Duff, et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2002. – № 72. – P. 801-804.

41. Nitschke, M. Dopa responsive dystonia with Turner's syndrome: clinical, genetic, and neuropsychological studies in a family with a new mutation in the GTP-cyclohydrolase I gene / M. Nitschke, D. Steinberger, I. Heberlein, et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1998. – № 64. – P. 806-808.

42. Imaiso, Y. A novel mutation of the GTP-cyclohydrolase I gene in a patient with hereditary progressive dystonia/dopa-responsive dystonia / Y. Imaiso, T. Taniwaki, T. Yamada // Neurology. – 1998. – № 50. – P. 517-519.

43. Furukawa, Y. Dopa-responsive dystonia simulating spastic paraplegia due to tyrosine hydroxylase (TH) gene mutations / Y. Furukawa, W.D. Graf, H. Wong, et al. // Neurology. – 2001. – № 56. – P. 260-263.

44. Knappskog, P.M. Recessively inherited L-DOPA-responsive dystonia caused by a point mutation (Q381K) in the tyrosine hydroxylase gene / P.M. Knappskog, T. Flatmark, J. Mallet, et al. // Hum. Mol. Genet. – 1995. – № 4. – P. 1209-1212.

45. Yoshiaki, F. Inherited myoclonus-dystonia: How many causative genes and clinical phenotypes? / F. Yoshiaki, Ali H. Rajput // Neurology. – 2002. – № 59. – P. 1130-1131.

46. Han, F. Mutations in the ϵ -sarcoglycan gene found to be uncommon in seven myoclonus-dystonia families / F. Han, A.E. Lang, L. Racacho et al. // Neurology. – 2003. – № 61. – P. 244-246.

47. Schüle, B. Genetic heterogeneity in ten families with myoclonus-dystonia / B. Schüle, N. Kock, M. Svetel et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2004. – № 75. – P. 1181-1185.

48. Hedrich, K. Myoclonus-dystonia: Detection of novel, recurrent, and de novo SGCE mutations / K. Hedrich, E.-M. Meyer, B. Schüle et al. // Neurology. – 2004. – № 62. – P. 1229-1231.

49. Grimes, D.A. A novel locus for inherited myoclonus-dystonia on 18p11 / D.A. Grimes, F. Han, A.E. Lang et al. // Neurology. – 2002. – № 59. – P. 1183-1186.

50. Doheny, D.O. Phenotypic features of myoclonus-dystonia in three kindreds / D.O. Doheny, M.F. Brin, C.E. Morrison et al. // Neurology. – 2002. – № 59. – P. 1187-1196.

Гомельская областная клиническая больница

Поступило 09.03.07

Гомельский государственный
университет им. Ф. Скорины