



Министерство здравоохранения Республики Саха (Якутия)  
Академия Наук Республики Саха (Якутия)  
Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова  
НИИ здоровья Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова

*V Международная научно-практическая конференция,  
посвященная 95-летию  
Прокония Андреевича Петрова*

**ПРОБЛЕМЫ ВИЛЮЙСКОГО ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТА  
И ДРУГИХ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ:  
СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ  
И ПАТОГЕНЕЗА**

**Якутск, Республика Саха (Якутия)  
23—24 июня 2016 г.**

**ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ**

Якутск, 2016

Ministry of Health, Sakha Republic (Yakutia)  
Academy of Science Sakha Republic (Yakutia)  
North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov  
Institute of Health of North-Eastern Federal University

*V International Scientific Conference devoted to 95th anniversary  
of Procopiy Andreevich Petrov*

**VILIUISK ENCEPHALOMIELITIS AND OTHER  
NEURODENERATIVE DISEASES: MODERN ISSUES  
ETIOLOGY AND PATOGENESIS**

**Yakutsk, Sakha Republic, Russia  
June, 23—24, 2016**

**ABSTRACTS**

Yakutsk, 2016

УДК 616.831  
ББК 56.12(2Рос.Яку)  
П78

*Редакционная коллегия:*  
**Ф.А. Платонов, В.Л. Осаковский,**  
**Т.М. Сивцева, Т.К. Давыдова, В.А. Владимирцев**

**П78 Проблемы вилюйского энцефаломиелимита и других нейродегенеративных заболеваний: современные вопросы этиологии и патогенеза: тезисы докладов V Международной научно-практической конференции. Якутск, 23-24 июня 2016 г. — Якутск : Алаас, 2016. — 100 с.**

ISBN 978-5-9908075-3-2

*В сборнике представлены результаты исследований по вилюйскому энцефаломиелимиту, дегенеративным болезням мозга и некоторым аспектам иммунодефицитных состояний, вызывающих дегенеративные изменения мозга.*

*Сборник представляет интерес для специалистов в области нейроиммунологии, нейроинфекций, неврологии, вирусологии, медицинской генетики, а также для практикующих врачей, организаторов здравоохранения, врачей интернов, клинических ординаторов, аспирантов и студентов медицинских вузов.*

УДК 616.831  
ББК 56.12(2Рос.Яку)

© НИИ здоровья, 2016  
© Северо-Восточный федеральный университет, 2016  
© ИИТЦ Алаас, оформление, 2016

ISBN 978-5-9908075-3-2

---

## ПРЕДИСЛОВИЕ

*Дегенеративные заболевания центральной нервной системы человека на Севере — одна из актуальных проблем современного здравоохранения. Рост числа этих заболеваний среди населения связан с недостаточной изученностью их этиологии и патогенеза и отсутствием в связи с этим специфической терапии, а также увеличением продолжительности жизни человека. В Якутии при численности населения менее миллиона человек отмечается широкий спектр, чрезвычайно высокий уровень заболеваемости и инвалидизации от нейродегенеративных заболеваний. Сложившаяся ситуация является негативным грузом для экономического развития республики.*

*Функционирование нервной системы человека определяется действием двух основных факторов: генетического и социально-экологических условий обитания организма. Проявление негативного генетического компонента сильно зависит от внешнего фактора, при этом компенсаторные возможности нервной системы организма позволяют поддерживать до определенного предела гомеостаз этой системы. Неблагоприятное влияние факторов внешней среды способствует формированию хронического нарушения функций центральной нервной системы и приводит к формированию необратимых органических изменений с последующей дегенерацией нервной ткани.*

*В последние годы, благодаря совместному сотрудничеству Северо-Восточного федерального университета с отечественными и зарубежными научными центрами, успешно развиваются генетические исследования человека Севера, особенно в области медицины. В университете большое внимание уделяется оснащению современной лабораторной технологией и воспитанию научных кадров. Генетические исследования в Якутии имеют многолетнюю историю изучения больных нейродегенеративными заболеваниями. Идентифицированы гены таких патологий, как атаксия SCA1, атаксия Фридрейха, рассеянный склероз, БАС, семейная спастическая параплегия Штрюмпеля. Проведена расшифровка*

экзомной последовательности генома больного ВЭ. Проведенные исследования внесли значительный вклад в изучение генетической археологии народов Севера. Большой научный задел этих исследований, международное признание и широкое научное сотрудничество в этой области медицины дают реальную возможность успешного решения этой актуальной проблемы.

Раскрытие фундаментальных вопросов патогенеза нейродегенеративных заболеваний позволит разработать новые методы терапии и профилактики этих заболеваний.

Главный научный сотрудник НИИ здоровья  
Северо-Восточного федерального университета  
им. М.К. Аммосова, к.б.н.  
Осаковский В.Л.

## THE FOREWORD

*Degenerative diseases of the central nervous system in the North — one of the most urgent problems of modern health care. The growing number of these diseases among the population is connected with insufficient knowledge about their cause and long life duration of modern people. In Yakutia, with a population of less than a million people it noted a wide spectrum and extremely high level of disablement of neurodegenerative diseases. This situation is an issue of health and the negative burden for the economic development of the republic.*

*The functioning of the human nervous system is determined by two main factors: genetic factors, social and environmental conditions of the organism habitat. The manifestation of the negative genetic component is strongly dependent on external factors. However compensatory possibilities of the nervous system can support homeostasis in nervous system up to a certain limit. Adverse changes in the external environment contribute to the formation encephalopathy condition of the body, which results in protracted irreversible organic changes with subsequent degeneration. This applies particularly to the population living in extreme conditions of the North.*

*In recent years, human genetic research, especially in the field of medicine, successfully developed through joint cooperation with domestic and foreign research centers. These studies are carried out of the North-Eastern Federal*

*University, where great attention is paid to equipping modern laboratory technology and training of scientific personnel. Genetic studies in Yakutia have many years of experience in the study of patients with neurodegenerative diseases. Identified a number of genes of these pathologies (SCA1 ataxia, Friedreich's ataxia, multiple sclerosis, ALS, carried out the work on decoding exome patient VE (genome sequence), it has a significant contribution to the study of genetic archeology of the North. Large scientific basis of these studies, international recognition and wide scientific cooperation in the field of medicine provide a real possibility of a successful solution to this urgent problem. The solution of the fundamental problems of the mechanism of pathogenesis of neurodegenerative diseases will develop new therapeutic methods for the treatment and prevention of disease.*

*Chief Researcher  
Institute of health, North-Eastern Federal University  
named after M.K. Ammosov  
PhD **Osakovsky V.L.***

## **Вклад Даниэля Карлтона Гайдушека в изучении вилюйского энцефаломиелита**

*Дэвид Ашер<sup>1</sup> и Л.Г. Гольдфарб<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Администрация по питанию и лекарствам США  
<sup>2</sup>Национальный институт неврологических заболеваний и инсультов,  
Национальный институт здоровья, Бетезда, Мэриленд, США*

Даниэл Карлтон Гайдушек (1923—2008) экспериментально установил при трансмиссии животным, что некоторые заболевания, ранее считающиеся дегенеративными, на самом деле инфекционные. Он известен, прежде всего, тем, что смог передать куру (болезнь, встречающаяся в ограниченной популяции в Новой Гвинее) приматам, и позже продемонстрировал, что болезнь Крейтцфельда-Якоба, редкая, но встречающаяся во всем мире, также инфекционна. За эти достижения Гайдушек получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине в 1976 г. Он также начал исследования о возможности передачи более 20 других неврологических заболеваний животным. Др. Гайдушек очень интересовался географической медициной — заболеваниями в изолированных популяциях, поэтому он также включил вилюйский энцефаломиелит (ВЭМ) в эти исследования. С 1963 по 1990 гг. экспериментальные животные, включая шимпанзе и различные виды обезьян, были инокулированы интрацеребрально суспензией мозга, спинномозговой жидкостью, сывороткой и плазмой от 17 больных ВЭМ. В среднем, животные прожили 8,8 лет (24 г. максимум) после инокуляции. Хотя ВЭМ не был передан животным ни в одной из этих попыток, у Гайдушека оставались подозрения, что эта болезнь, тем не менее, имеет инфекционную природу. Др. Гайдушек вы-



соко ценил сотрудничество с его коллегами из Якутии, которую он посещал неоднократно и был глубоко обеспокоен состоянием здоровья и благополучием ВЭМ пациентов, с которыми там встречался.

## **The contribution of D. Carleton Gajdusek to the study of Viliuisk encephalomyelitis**

*David M. Asher<sup>a</sup> and Lev G. Goldfarb<sup>b</sup>*

*a Current affiliation: US Food and Drug Administration; b US National  
Institutes of Health (retired)*

Daniel Carleton Gajdusek (1923—2008) established by experimental transmission to animals that several conditions once thought to be degenerative diseases were in fact infectious. He is best known for transmitting kuru, a disease in a restricted population of New Guinea, to nonhuman primates, and demonstrating that Creutzfeldt-Jakob disease, rare but occurring worldwide, is also transmissible. For those accomplishments Carleton Gajdusek shared the Nobel Prize in Physiology and Medicine in 1976. Dr. Gajdusek later initiated efforts to transmit some 20 other neurological diseases to animals. Pursuing his special interest in geographic medicine-diseases of isolated populations—he included Viliuisk encephalomyelitis (VEM) in those studies. From 1963 through 1990, a variety of experimental animals (including chimpanzees and several species of monkeys) were inoculated intracerebrally with brain suspensions, cerebrospinal fluid, serum, and plasma from 17 cases of VEM. Many of the animals survived for years (average 8.8 years, maximum 24 years) after inoculation. Although VEM was never transmitted to animals in any of those attempts, Dr. Gajdusek remained suspicious that the disease might nonetheless have an infectious etiology. He very much valued his collaboration with colleagues in Yakutia, where he visited often. He was deeply concerned about the health and welfare of the VEM patients whom he had met there.

## **Исследование неврологических заболеваний в популяции саха с применением классических и современных молекулярных методов**

*Нил Ренвик<sup>1,2</sup>, Л.Г. Гольдфарб<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup> Отделение патологии и молекулярной медицины, Королевский Университет, Кингстон, Онтарио, Канада,*

*<sup>2</sup> Лаборатория биологии РНК, Рокфеллеровский университет, США,*

*<sup>3</sup> Национальный институт неврологических заболеваний и инсультов, Национальный институт здоровья, Бетезда, Мэриленд, США*

Население Якутии наследует значительный груз редких неврологических болезней с недостаточно раскрытой этиологией. К ним относятся наследственная спастическая параплегия, виллойский энцефалит, боковой амиотрофический склероз. Для идентификации причины этих болезней мы использовали комбинацию классических подходов исследования (эпидемиологические, клинические и патоморфологические) с привлечением современных молекулярных технологий (новое поколение технологии секвенирования ДНК и РНК молекул клинических образцов). В настоящее время мы идентифицировали новую мутацию в гене DNМ2, которая является причиной параплегии в Якутии. У больных виллойским энцефалитом с помощью иммуносеквенирования выявили низкий уровень показателя рецептора Т клеток периферической крови. Начаты работы по оценке вариантов секвенса у больных боковым амиотрофическим склерозом, используя зонд молекулярной инверсии. А также обсудим замечания рецензентов на поданный нами грант NIH R21 «Brain disorders in the Developing World». С помощью наших совместных усилий мы ожидаем привлечь международные исследовательские фонды для раскрытия причины, разработки диагностики и лечения неврологических болезней населения Якутии.

## **Investigating Sakha neurological diseases through classical investigative and advanced molecular approaches**

*Neil Renwick<sup>1,2</sup>, Lev Goldfarb<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup> Laboratory of Translational RNA Biology, Queen's University, Canada, <sup>2</sup> HHMI Laboratory of RNA Molecular Biology, The Rockefeller University, USA, <sup>3</sup> National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NIH, USA*

The Sakha Republic has a substantial burden of rare neurological diseases of elusive etiology. These diseases include Hereditary Spastic Paraplegia (HSP), Viliuisk Encephalomyelitis (VEM), and Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). To identify the causes of these diseases, we are combining classical investigative (epidemiological, clinical, and pathological studies) with a variety of advanced molecular (next-generation sequencing of DNA and RNA molecules in relevant clinical samples) approaches. To date, we have (i) identified a novel mutation in the DNM2 gene that causes HSP in the Sakha Republic, (ii) showed T-cell receptor restriction in the peripheral blood of VEM patients through immunosequencing, and (iii) begun to assess sequence variants in Sakha ALS patients using molecular inversion probe sequencing. In addition, we will discuss the reviewer critiques of our NIH R21 grant application on Brain Disorders in the Developing World. Through our collaborative approaches, we expect to attract international research funding to understand, diagnose and treat Sakha neurological diseases.

## Поиск генетических факторов предрасположенности к виллойскому энцефаломиелимиту

Злобин А.С.<sup>1,2</sup>, Шарапов С.Ж.<sup>1,2</sup>, Гурьев В., Бегова М., Цепилов Я.А.<sup>1,2</sup>,  
Сивцева Т.М.<sup>4</sup>, Боярских У.А.<sup>3</sup>, Соколова Е.А.<sup>3</sup>, Филипенко М.Л.<sup>3</sup>,  
Осаковский В.Л.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup>Новосибирский Государственный университет, Новосибирск, Россия

<sup>3</sup>Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО  
РАН, Новосибирск, Россия

<sup>4</sup>НИИ здоровья Северо-Восточного федерального университета имени  
М.К. Аммосова, Якутск, Россия

Виллойский энцефаломиелит (ВЭМ) является одним из широко известных популяционно-специфичных заболеваний. Данное заболевание распространено только на территории Республики Саха (Якутия) и описаны случаи заражения только представителей якутского этноса. ВЭМ — уникальная болезнь, в основе которой лежат черты таких заболеваний как менингит, миелит и энцефалит. На данный момент не найдено достоверно подтвержденных инфекционных агентов, вызывающих данное заболевание. Исходя из этого, актуальным направлением исследования этиологии ВЭМ является идентификация генетических факторов предрасположенности к данному заболеванию. Особенно перспективным является исследование экзомных вариантов. Считается, что варианты, вызывающие тяжелые генетические заболевания, часто находятся в белок-кодирующих последовательностях. Данный факт открывает возможности для использования результатов экзомного секвенирования в генетической эпидемиологии и в медицине для предсказания и диагностики различных заболеваний.

В рамках данной работы был проведен анализ данных экзомного секвенирования представителей якутского этноса с целью поиска возможной ассоциации ВЭМ с генетическими факторами. Для проведения экзомного анализа было отобрано 12 образцов крови представителей виллойских якутов, живущих в сельской местности Виллойского района Якутии, не являвшихся близкими родственниками, 7 из которых (3 мужчин и 4 женщин) были больны ВЭМ и 5 человек (1 женщина и 4 мужчины) были здоровы. Средний возраст индивидов, включенных в анализ, составляет 47

лет (варьировался от 27 до 66 лет). Экзомное секвенирование было проведено в Пекинском институте геномики, (BGI, BeijingGenomicsInstitute) с помощью системы Illumina HiSeq2000.

Нами был проведен комплексный анализ для определения возможной ассоциации ВЭМ с генетическими вариантами, найденных в 12 образцах экзомного секвенирования. Был проведен сравнительный анализ частот однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в группах больных и здоровых. В итоге был получен список кандидатных полиморфизмов, для которых в данный момент проводится предсказание эффекта на функционирование гена и/или кодируемого белка с использованием нескольких алгоритмов («SnEff», «ANNOVAR», «Polyphen»). В результате было установлено, что около 12,5% ассоциированных вариантов находятся в регионе HLA, кодирующем главный комплекс гистосовместимости. В настоящий момент ведутся работы по идентификации HLA-гаплотипа, ассоциированного с заболеванием. Далее, полученные кандидатные маркеры будут валидированы на большей выборке. Полученные результаты могут помочь обнаружить генетические факторы, влияющие на предрасположенность к ВЭМ.

### **The search for genetic factors of predisposition to the Viliuisk encephalomyelitis**

*Zlobin A. C.<sup>1,2</sup>, Sharapov S. Zh.<sup>1,2</sup>, Gur'ev V., Belova M., Tsepilov J. A.<sup>1,2</sup>,  
Sivtseva T. M.<sup>4</sup>, Boyarskikh U. A.<sup>3</sup>, Sokolova E. A.<sup>3</sup>, Filipenko M. L.<sup>3</sup>, V. L.  
Osakovsky<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>*Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia*

<sup>2</sup>*Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia*

<sup>3</sup>*Institute of chemical biology and fundamental medicine SB RAS,  
Novosibirsk, Russia*

<sup>4</sup>*Institute of Health, North-Eastern Federal University named after M.K.  
Ammosov, Yakutsk, Russia*

Viliuisk encephalomyelitis (VEM) is one of the well-known population-specific diseases. The disease is common only in the territory of the Republic of Sakha (Yakutia) and describes the infections only of representatives of the Yakut ethnic group. VEM is a unique disease, which is based on the features of such diseases as meningitis, myelitis and encephalitis. At present it is not

found reliably confirmed infectious agents that cause the disease. Based on this actual field of investigation of the etiology of VEM is to identify genetic factors of predisposition to this disease. Especially promising is the study exomes options. It is believed that variations, causing a severe genetic disease, are often located in protein-coding sequences. This fact opens the possibility to use the results of exome sequencing in genetic epidemiology and in medicine for prediction and diagnosis of various diseases. In this work was the analysis of exome sequencing data of representatives of the Yakut ethnic group with the aim of finding possible association with VEM genetic factors. To conduct exome analysis, we selected 12 samples of blood of representatives ViliuiskYakuts living in rural areas of Vilyui district of Yakutia who were not close relatives, 7 of whom (3 men and 4 women) were sick and VEM 5 people (1 woman and 4 men) were healthy. The average age of individuals included in the analysis, is 47 years old (ranged from 27 to 66 years). Exome sequencing was held in Beijing Institute of Genomics, (BGI, Beijing Genomics Institute) using the Illumina HiSeq2000 system. We carried out a comprehensive analysis to determine possible associations with VEM genetic variants found in 12 samples exome sequencing. A comparative analysis of frequencies of single-nucleotide polymorphisms (SNPS) in groups of patients and healthy. It resulted in a list of candidate polymorphisms for which at the moment is the prediction of the effect on the functioning of the gene and/or encoded protein with the use of several algorithms («SnpEff», «ANNOVAR», «Polyphen»). In the result, it was found that about 12.5% of the associated variants located in the HLA region, the encoder major histocompatibility complex. Currently, work is underway to identify an HLA-haplotype associated with the disease. Next, the obtained candidate markers will be validated on a larger sample. The obtained results can help to detect genetic factors affecting the predisposition to VEM.

## **Результаты экзомного секвенирования ДНК больных виллюйским энцефаломиелитом**

*Гольдфарб Л.Г.<sup>1</sup>, Ренвик Н.<sup>2</sup>, Торо К.<sup>3</sup>, Осаковский В.Л.<sup>4</sup>, Сивцева  
Т.М.<sup>4</sup>, Владимирцев В.А.<sup>4</sup>, Никитина Р.С.<sup>4</sup>*

*<sup>1</sup> Национальный институт неврологических заболеваний  
и инсультов, Национальный институт здоровья, Бетезда, Мэриленд,  
США*

*<sup>2</sup> Отделение патологии и молекулярной медицины, Королевский  
Университет, Кингстон, Онтарио, Канада*

*<sup>3</sup> Национальный исследовательский институт генома человека в  
Бетезде, Мэриленд, США*

*<sup>4</sup> Институт здоровья Северо-Восточного федерального университета  
имени М. К. Аммосова, Якутск, Россия*

Исследование было проведено на базе National Institutes of Health Intramural Sequencing Center, Bethesda, Maryland, USA (4 больных) и Cornell University Sequencing Center, New York, USA с использованием Illumina platform. Illumina-технология экзомного секвенирования включает несколько этапов: а) фракционирование исследуемого генома на мелкие отрезки, что достигается применением ультразвукового или ферментативного дробления ДНК на фрагменты длиной 200-300 нуклеотидов; б) ферментативное присоединение к обоим концам каждого фрагмента синтетических адаптеров; в) гибридизация со стандартными фрагментами, представляющими все экзоны модельного человеческого генома; г) адсорбция комплексов к магнитным носителям и вымывание фрагментов ДНК, относящихся к интронам; д) амплификация исследуемых фрагментов с использованием праймеров, присоединяющихся к адаптерам; е) считывание последовательности нуклеотидов в экзомных фрагментах. Последовательности прочитываются много раз — оптимальным считается 50, а лучше 100 или 200 раз, это называется глубиной секвенирования. При этом в компьютере генерируются сотни тысяч последовательностей, которые затем сопоставляют с модельной человеческой ДНК. Набор программ анализирует генерированные фрагменты, определяя несоответствия между тестируемым и модельным геномами. Несопответствия («варианты») представляют собой однонуклеотидные замены, делеции одного или нескольких нуклеотидов, вставки одного или нескольких экс-

трануклеотидов. Число выявляемых вариантов в геноме человека обычно достигает или превышает 300000. Другие программы отсеивают артефакты и слишком частые варианты (полиморфизмы). Еще один набор программ определяет, какие перемены ожидаются на белковом уровне, и прогнозирует их возможные биологические последствия. В зависимости от того, насколько стабильна последовательность в эволюции и насколько значительна аминокислотная замена, вариант классифицируют как «толерлируемый» или потенциально «болезнетворный».

В рамках данного проекта экзомное секвенирование проведено с ДНК двух больных с подострым ВЭМ и семи больных с достоверным диагнозом хронического ВЭМ [Renwicketal, 2014]. Из девяти больных четверо происходят из различных поселков Вилюйского района, четверо из различных поселков Нюрбинского района, и один из Чурапчинского района. Из семи исследованных больных с хроническим ВЭМ у четверых наблюдалось острое начало с длительным лихорадочным состоянием, у одного больного острое начало сопровождалось комой и менингеальными симптомами. У трех больных заболевание развилось постепенно. В стадии развитого клинического синдрома ВЭМ у всех отмечены деменция, дизартрия, псевдобульбарные и пирамидные симптомы, атрофия.

Анализ полученных данных на основании рецессивной модели не выявил редких гомозиготных вариантов, что исключает возможность рецессивного наследования ВЭМ у исследованных больных. Следующая попытка анализа результатов экзомного секвенирования была сделана с применением доминантной модели. Но и на этот раз не удалось выявить редкие (менее 5 % в популяции) гетерозиготные варианты, которые бы присутствовали у каждого из девяти исследованных больных. С применением смягченных параметров выявляются два перспективных варианта в генах *AURKC* и *HLA-DRB1*, которые присутствовали у всех девяти больных ВЭМ. Однако популяционная частота вариантов в генах *AURKC* и *HLA-DRB1* оказалась чрезвычайно высокой — около 25 % (ncbi.nlm.nih.gov), что характеризует их как часто встречающиеся полиморфизмы, вероятно, не имеющие отношения ни к ВЭМ. Еще один вариант в регуляторной части гена *NMI* был найден у восьми больных ВЭМ из девяти исследованных, однако популяционная частота и в этом случае составляет от 5 до 24 % в разных популяциях. У семи из девяти исследованных больных найдены варианты в кодирующих частях двух других интересных генов *ADAMTS14* с популяционной частотой от нуля до 0,5 % и



*SOX30* с популяционной частотой 2,1 %, который в азиатских популяциях до 9-12 %. Трудно исключить роль гетерозиготных вариантов в генах *ADAMTS14* и *SOX30* в патогенезе ВЭМ.

Таким образом, результаты экзомного секвенирования девяти больных с достоверным диагнозом ВЭМ не выявили генов, которые с достаточным основанием могли бы считаться ответственными за генез и развитие ВЭМ. Возможная причина заключается в ограниченной способности экзомного секвенирования выявить функциональные варианты, расположенные в интронах. Следующим этапом исследования должно быть полногеномное секвенирование ДНК больных ВЭМ.

### **The results of DNA exome sequencing of Viliuiskencephalomyelitis patients**

*Goldfarb L.G.<sup>1</sup>, Renwick N. M.<sup>2</sup>, Toro C.<sup>3</sup>, Osakovskiy V.L.<sup>4</sup>, Sivtseva T.M.<sup>4</sup>,  
Vladimirov V.A.<sup>4</sup>, Nikitina R.S.<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> *National Institute of Neurological Disorder and Stoke, National Institute of Health, Bethesda, MD, USA*

<sup>2</sup> *Department of Pathology and Molecular Medicine, Queen's University, Kingston, Canada*

<sup>3</sup> *National Human Genome Research Institute, Bethesda, Maryland, USA*

<sup>4</sup> *Institute of Health, North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia*

Within the framework of this project, **DNA exome sequencing was performed on two patients with subacute — VEM and 7 patients with a documented diagnosis of chronic VEM** (Renwick et al., 2014). Sequencing was carried out at the **National Institutes of Health Intramural Sequencing Center, Bethesda, Maryland, USA** (4 patients) and **Cornell University Sequencing Center, New York, USA** (5 patients) using Illumina platform. Analysis of the data using first a recessive model revealed nohomozygous variants thus excluding the assumption of recessive inheritance of VEM in studied patients. Analysis of 9 patients based on the dominant model also failed to identify rare heterozygous variants. Using largely softened parameters, two promising variants were identified in *AURKC* and *HLA-DRB1* genes, although they were also present in two patients with Spastic paraplegia living in Yakutia, and the population frequency of these variants was about 25 % (ncbi.nlm.nih.gov). This

characterizes the variants as common polymorphisms, probably not related to VEM or Spastic paraplegia etiology. Another genetic variant in the regulatory region of *NMI* was found in 8 of 9 VEM patients studied, but again the population frequency is 5 to 24 % in different populations. Seven of 9 VEM patients show variants in the coding regions of two other interesting genes-*ADAMTS14* having population frequency of zero to 0.5 %, and *SOX30* with a frequency of 2.1 % that is even higher in Asian populations, 9-12 %. The role of heterozygous variants in *ADAMTS14* and *SOX30* in the pathogenesis of VEM cannot be easily dismissed, although both are absent in a classic well studied and histopathologically confirmed case ALP, which puts the role of these genes into question. Thus, the results of exome sequencing of 9 patients with a documented diagnosis of VEM did not reveal genes that could reasonably be held responsible for the development of VEM. A possible reason is the limited ability of exome sequencing to identify functional variants, located in introns. The next step of study should be the full genome sequencing of VEM patients.

### **Олигоклональные IgG у больных виллюйским энцефалитом**

*Сивцева Т.М., Владимирцев В.А., Никитина Р.С., Осаковский В.Л.*

*НИИ здоровья Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова, Якутск, Россия*

Виллюйский энцефаломиелимт (ВЭ) — это неврологическое заболевание, распространенное только среди якутского населения Республики Саха (Якутия), этиология которого неизвестна. Олигоклональные бэндов IgG (ОКБ) у больных ВЭ впервые были выявлены в 2000 г. А. Green с соавторами. В представленной работе проанализированы данные за более чем 15-летний период наблюдения, изучена взаимосвязь выявления олигоклональных IgG с клиническими симптомами ВЭ, прослежены изменения ОКБ с течением заболевания.

Анализ проведен у 58 больных ВЭ, обследованных в период с 1999 по 2015 годы в отделе исследования виллюйского энцефаломиелимта НИИ здоровья Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. Диагноз основывался на клинических критериях, принятых на Второй Международной конференции «Проблемы виллюйского энце-

фаломиелимита и других неврологических заболеваний в Якутии» в 2000 г. Исследованная группа включала 26 женщин, 32 мужчин со средним возрастом 55,7 лет (стандартное отклонение [CO]=10,5 лет) от 29 до 74 лет. Средняя длительность заболевания 23,1 года (CO=11,1 лет) от 1 месяца до 54 лет. Средний возраст начала заболевания 32,9 лет (CO=11,1 лет) от 12 до 63 лет. 22 из 58 пациентов умерли в течение периода наблюдения.

Образцы спинномозговой жидкости (СМЖ), полученные люмбальной пункцией, и соответствующие образцы сыворотки крови были анализированы для выявления ОКБ методом изоэлектрофокусирования с иммуноблоттингом. Тест ОКБ считали положительным при выявлении двух и более полос IgG в СМЖ при отсутствии полос в параллельно исследованной сыворотке того же пациента. У части больных (19 человек) диагностическая люмбальная пункция была проведена повторно с интервалом от 0,5 до 15 лет с целью проследить динамику изменений ОКБ.

Олигоклональные IgG в СМЖ, но не в сыворотке крови были обнаружены у 34 из 58 больных (58,6%). Одинаковые полосы в СМЖ и сыворотке крови выявлены у двух пациентов. Повторные анализы были выполнены у 6 больных с положительным, 9 больных с отрицательным результатом ОКБ и двух пациентов с одинаковыми полосами. Средний интервал между первым и последним анализом ОКБ был 5,5 лет (от 0,5 до 15 лет). Во всех случаях повторный ОКБ тест подтвердил результаты первого анализа. Наиболее длинный прослеженный период персистенции ОКБ был 11 лет.

Положительный результат выявления ОКБ был связан с меньшей продолжительностью заболевания ( $p=0,002$ , двухсторонний критерий Стьюдента), более поздним возрастом начала заболевания ( $p=0,023$ , двухсторонний критерий Стьюдента). Больные с положительным результатом ОКБ заболевали в среднем в 35,8 лет (стандартное отклонение [CO]=10,2 лет) и имели продолжительность заболевания в среднем 19,2 лет (CO=9,0), у больных с отрицательным ОКБ заболевание начиналось в среднем в возрасте 28,9 лет (CO=11,3 лет) и продолжалось в среднем 28,6 лет (CO=11,6). Такая же тенденция наблюдалась среди умерших больных ВЭ.

Положительный результат ОКБ также был ассоциирован с повышенной частотой основных неврологических симптомов ВЭ, таких как дизартрия ( $p=0,008$ ), деменция ( $p=0,007$ ), дисфагия ( $p=0,033$ ), мышечная ригидность ( $p=0,015$ ), мышечная атрофия ( $p=0,0003$ ) и центрально обусловленные тазовые расстройства (0,0007). Кроме того, степень выражен-

ности дизартрии, деменции и истинного ургентного недержания мочи также зависела от наличия интратекального синтеза IgG.

Эти факты указывают на злокачественно прогрессирующее протекание болезни, сопровождаемое интратекальным синтезом IgG, которое сокращает в целом продолжительность жизни больного с момента начала болезни. Полученное распределение результатов выявления ОКБ указывает, что среди общей группы больных, состоящих на учете с диагнозом хронического ВЭ, можно выделить две группы больных, подтверждая наблюдения неоднородности клинического течения хронической стадии ВЭ.

Первая группа — это больные, у которых не выявляется локальный воспалительный ответ, заболевание имеет первично-энцефалопатическую форму с неярко выраженными симптомами ВЭ и стабильным, стационарным течением. В этой группе больные заболели раньше, но болели дольше. Вторая группа — это больные, которые заболели позже и пережили острое воспаление в пределах ЦНС, которое проявляется в виде локального иммунного ответа. Клиническая картина в этой группе отличается более выраженными симптомами прогрессивного поражения ЦНС, а общая продолжительность заболевания меньше, чем у больных с отрицательным ОКБ.

Обобщая эти результаты, можно сказать, что основной патологией ВЭ является первично-хронический процесс, который проявляется в молодые годы как дегенеративный процесс и протекает в виде энцефалопатии без острых тяжелых эпизодов воспаления головного мозга. На фоне этого субклинического воспалительно-нейродегенеративного процесса в последующем у части больных (с повышенной иммунореактивностью) заболевание может осложняться тяжелым воспалительно-некротическим эпизодом с развитием или усилением воспалительно-некротических процессов под действием провоцирующих факторов, что в целом приводит к сокращению продолжительности жизни больного.

*Работа выполнена в рамках госзадания Минобрнауки РФ (проект №3095)*

## **Oligoclonal IgG in patients with Viliuisk encephalomyelitis**

*Tatyana M. Sivtseva, Vsevolod A. Vladimirtsev, Raisa S. Nikitina,  
Vladimir L. Osakovsky*

*Institute of Health, North-Eastern Federal University named after  
M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia*

Viliuisk encephalomyelitis (VE) is a neurological disease of aboriginal people of Yakutia in Siberia with unknown etiology. VE patients show evidence for intrathecal IgG synthesis based on analysis of oligoclonal IgG bands (OCB) in cerebrospinal fluid (CSF) and serum (Green et al., 2003). In this study we analyzed the association of oligoclonal IgG in VE patients with the clinical features and changes of OCB patterns during the disease course.

We have analyzed the association of OCB with clinical symptoms in 58 VE patients. All the patients were examined from 1999 to 2015 in the Department of Research of Viliuisk Encephalomyelitis, the Institute of Health in Yakutsk. Diagnosis was based on clinical criteria adopted at the II International Conference «The problems of Viliuiskencephalomyelitis and other neurological diseases in Yakutia» in 2000 (Vladimirtsev et al., 2000). The main clinical criteria of chronic VE are dementia, dysarthria, spasticity, signs of pyramidal tract injuries, and diffuse brain atrophy detected on magnetic resonance imaging (MRI).

The group included 26 women, 32 men with mean age of 55.7 years (standard deviation [SD]=10.5 years), ranged from 29 to 74 years; all of them were Yakuts. The mean disease duration was 23.1 years (SD=11.1 years), ranged from 1 month to 54 years. The mean age of onset was 32.9 years (SD=11.1 years), ranged from 12 to 63 years. 22 of the 58 patients died during the observation period.

CSF samples obtained by lumbar puncture and accompanying serum samples were analyzed for OCB by isoelectric focusing as described previously (Green et al., 2003). Diagnostic lumbar puncture was performed repeatedly in 19 patients at intervals from 0.5 to 15 years.

Oligoclonal bands in CSF but not in the serum were found in 34 (58.6%) out of 58 VE patients. Identical OCB patterns were revealed in two patients. Repeated analyzes were performed in 6 OCB positive patients, 9 OCB negative patients, and two patients with identical OCB in serum and CSF. The mean interval between the first and the last OCB analyses was 5.5 years (ranged from

0.5 to 15 years). In all cases, the repeated OCB test confirmed the results of the first analysis. The longest period of OCB observation was 11 years.

Positive oligoclonal IgG are associated with shorter duration of disease ( $p = 0.002$ ), older age of onset ( $p = 0.023$ ). This tendency was also observed among the died patients, but the differences were not statistically significant due to the small number of observations in this group.

Positive oligoclonal IgG also are associated with high frequency of main neurological VE symptoms, such as dysarthria ( $p=0,008$ ), dementia ( $p=0,007$ ), muscle rigidity ( $p=0,015$ ), muscle atrophy ( $p=0,0003$ ) and centrally caused pelvic disorders ( $0,0007$ ).

We analyzed the patients' movement functions which had been assessed by LindmarkMotor AssessmentScale depending on the OCB test results. The VE patients without OCB had higher test score than the patients with OCB ( $p = 0.002$ ; Mann-Whitney U test) and therefore they have lower severity of neurological symptoms.

The dementia degree was estimated by Mattis Dementia Rating Scale and also was associated with OCB results ( $p = 0.001$ ; Mann-Whitney U test).

Our data indicates that intrathecal IgG synthesis in VE patients is associated with more severe brain damage and reduces the life duration of a VE patient from the moment of the disease onset. The study confirms the clinical heterogeneity of the VE chronic form. The obtained results show that the total group of patients with chronic VE can be divided into two clinical groups. The first group is the patients without intrathecal IgG synthesis who has a primary chronic form of the disease with a stable course. The second group is the patients who experienced local inflammation within the central nervous system, which manifests in the local intrathecal IgG synthesis. The clinical picture in this group is characterized by more severe symptoms of progredient CNS injury, and the general duration of the disease is less than in OCB negative patients.

Primary chronic process in brain is the main pathology of VE. At a young age it has a form of degenerative disorder and proceeds as encephalopathy without severe episodes of acute inflammation in the brain. In some patients (with increased immunoreactivity) this subclinical inflammatory neurodegenerative process may be complicated by a severe inflammatory episode with further development or intensification of inflammatory and necrotic processes under the influence of rick factors, which is reflected in intrathecal oligoclonal IgG synthesis.

*The study is funded by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (project No. 3095).*

## **Роль системы CD40-CD40L в патогенезе виллюйского энцефаломиелиита**

*Осаковский В.Л., Сивцева Т.М.*

*НИИ здоровья Северо-Восточного федерального университета  
имени М.К. Аммосова, Якутск, Россия*

Система CD40-CD40L (рецептор-лиганд) является одним из важных механизмов межклеточных взаимодействий, выполняющих сигнальную функцию, контролирующую многие биологические функции клетки, связанные с дифференцировкой, выживаемостью и гибелью клеток. Клеточный комплекс, образующийся связыванием лиганда CD40L Т-лимфоцитов с рецептором CD40 В-лимфоцитов формирует гуморальный иммунный ответ, индуцирует пролиферацию антиген стимулированных В-клеток, секрецию антител, переключение изотипов иммуноглобулинов и подавление апоптоза. Синтезировать рецептор CD40 и лиганд CD40L могут не только иммунокомпетентные клетки крови, но и клетки других тканей (в тканях мозга это клетки микроглии).

Существуют две формы лиганда CD40L и рецептора CD40: связанная с поверхностью мембраны клетки и секретируемая растворимая форма sCD40L и sCD40. Белок sCD40L является одним из представителей семейства внеклеточных цитокинов (TNF-альфа, FAS и Trailлиганды и другие), известных еще и как внеклеточные факторы апоптоза, индуцирующие сигнальный путь, формирующий механизм гибели клетки и дегенерации ткани. Повышенная секреция этих лигандов разобщает межклеточные взаимодействия, переключают и активируют патогенные сигнальные пути клетки. Так система CD40-CD40L участвует в формировании аутоиммунных болезней, нарушении функций сердечно-сосудистой системы и других заболеваний.

Роль CD40-CD40L в развитии нейродегенеративных заболеваний изучена недостаточно. Особенностью всех форм нейродегенеративных заболеваний является гибель нейронов, в большинстве случаев связанная с активацией воспалительного процесса в тканях мозга и индукцией

апоптоза. Получены данные о возможном участии внеклеточных лигандов апоптоза, а также молекул sCD40L в дегенерации тканей мозга.

Вилуйский энцефаломиелит (ВЭ) по патогенетическим характеристикам и наличием иммуновоспалительного компонента в клинике заболевания относится к группе нейродегенеративных патологий. Отличительной чертой типичной формы болезни является атрофия тканей и отечные явления (спонгиоз) мозга, сближающая ВЭ этиологически с группой спонгиозных нейродегенераций. Заболевание известно эндемичностью (очаг заболевания ограничивается бассейном реки Вилуй, болеют представители народа саха), имеет спорадический характер начала болезни, групповых случаев заболевания не наблюдается, зато прослеживаются родовые связи. Природа этиологического фактора этого необычного природного неврологического заболевания человека остается нераскрытой.

В данной работе проведена оценка роли системы CD40-CD40L в патогенезе заболевания ВЭ. Исследован уровень sCD40L и sCD40 в плазме крови и спинномозговой жидкости (СМЖ) с помощью ИФА с использованием наборов HumanPlatinumELISA (AffymetrixBioscience, Австрия). Образцы СМЖ и плазмы крови также анализировались на выявление интрацеллюлярного синтеза олигоклональных IgG методом изоэлектрофокусирования с иммуноблоттингом.

Анализ плазмы крови 21 больного ВЭ проведен в сравнении со здоровыми представителями якутской национальности, не имеющими отношения к ВЭ (20 человек), 5 здоровыми родственниками больных ВЭ и 5 пациентами из группы риска по ВЭ с органической неврологической микросимптоматикой (ОНМС).

Образцы СМЖ исследованы у 22 больных с диагнозом ВЭ, 8 — с воспалительными, 6 — с невоспалительными заболеваниями ЦНС и 7 человек из группы риска по ВЭ с органической неврологической микросимптоматикой (ОНМС).

Статистическую обработку проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS 16.0. Сравнение уровня sCD40L и sCD40 при нормальном распределении в группах проводили с использованием параметрического t-критерия Стьюдента, а при ненормальном распределении — с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса.

*Уровень sCD40L и sCD40 в плазме крови у больных ВЭ*

Результаты анализа показали, что базовый уровень sCD40L у здоровых представителей этноса саха соответствует значению  $7,70 \pm 3,49$  нг/



мл. Наиболее высокое содержание растворимого лиганда выявлено у больных ВЭ ( $13,03 \pm 5,47$  нг/мл), что статистически значимо выше, чем у здоровых ( $p=0,001$  по **t-критерию Стьюдента**). Отмечается также высокий уровень и у здоровых кровных родственников больных ВЭ ( $11,85 \pm 1,63$  нг/мл), что также выше, чем у здоровых лиц, не имеющих отношения к ВЭ ( $p=0,031$  по **t-критерию Стьюдента**).

Уровень растворимой формы рецептора **CD40** в плазме крови не различается по группам больных и здоровых, при этом в отличие от **CD40L** наблюдается большой разброс в значениях **sCD40** в плазме крови.

Уровень **sCD40L** и **sCD40** в СМЖ

Показатели **sCD40L** и **sCD40** спинномозговой жидкости больных ВЭ на порядок ниже значений в периферической крови больных ВЭ (0,03 нг и 0,006 нг/мл против 7,7 нг и 0,95 нг/мл). Сравнение уровня значений **sCD40L** и **sCD40** в спинномозговой жидкости между группами больных показывает, что различий по этому показателю не выявлено ( $p=0,901$ , критерий Краскела-Уоллиса). Базовые показатели **sCD40L** также на два порядка выше показателя растворимого рецептора **sCD40** (0,95 нг/мл против 0,0072 нг/мл). Мы сравнили уровень **sCD40L** в СМЖ в зависимости от наличия олигоклональных IgG. Выявлена ассоциация повышенного уровня **sCD40L** в СМЖ с положительным результатом выявления олигоклональных IgG больных ВЭ ( $p=0,043$ , по **t-критерию Стьюдента**).

*Обсуждение.* Атрофия головного мозга со значительным снижением веса до 852 г (65% от нормы) больного вилюйским энцефалитом является одним из основных показателей патологии. Повышенные уровни **sCD40L** у родственников больного свидетельствуют о предрасположенности к протеканию дегенеративного процесса у родственников семьи больного, что дает основание говорить о первично-хронической форме вилюйского энцефалита. Циркуляция белка **sCD40L** в микрососудистой системе ткани головного мозга может активировать эндотелиальные клетки сосудов и индуцировать продукцию адгезивных молекул, регулирующих миграцию и связывание иммунокомпетентных клеток периферической крови и активировать субклиническое воспаление нервной ткани на уровне гематоэнцефалитического барьера, способствует проникновению В-лимфоцитов, секретирующих **sCD40L** и индуцировать апоптические процессы.

Выводы. Полученные результаты показывают, что у больных ВЭ и их кровных родственников в периферической крови выявляется повышен-

ный уровень sCD40L по сравнению со здоровыми лицами. Воспаление головного мозга повышает содержание sCD40L в спинномозговой жидкости у больных ВЭ. Растворимая форма sCD40L может быть патогенетическим фактором дегенерации головного мозга больного ВЭ.

*Работа выполнена в рамках госзадания Минобрнауки РФ (проект №3095)*

## **The role of CD40-CD40L system in the pathogenesis of Viliuisk encephalomyelitis**

*Osakovskiy V.L., Sivtseva T.M.*

*Institute of Health, North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia*

System CD40-CD40L (receptor-ligand) is one of the important mechanisms of intercellular interactions, performing an alarm function, which controls many biological functions of the cells associated with the differentiation, survival and cell death. Cell complex formed by binding T-cells ligand CD40L and B-lymphocytes CD40 receptor generates a humoral immune response, induces proliferation of antigen-stimulated B-cell antibody secretion, immunoglobulin isotype switching, and suppression of apoptosis. The synthesis the ligand CD40L and receptor CD40 is not function of only immunocompetent blood cells, but also cells of other tissues (in brain is microglial cells).

There are two forms of the ligand CD40L and CD40 receptor: associated with the cell membrane surface and secreted soluble form sCD40L and sCD40. SCD40L protein is the member of a family of extracellular cytokines (TNF-alpha, FAS ligand and Trail, and others) known also as extracellular apoptotic factors inducing the signaling pathway, forming mechanism of cell death and tissue degeneration. Increased secretion of the ligand separates intercellular interactions, switch and activate pathogenic signaling pathways of cells. CD40-CD40L system is involved in the formation of autoimmune diseases, disorders of the cardiovascular system and other diseases.

The role of CD40-CD40L system in neurodegenerative diseases has been insufficiently studied. A common feature of all forms of neurodegenerative diseases is neuronal death in most cases associated with the activation of inflammatory processes in the brain tissue and apoptosis induction. The data

on the possible involvement of extracellular ligands of apoptosis, as well as sCD40L molecules in a degeneration of brain tissue is obtained.

Viliuisk encephalomyelitis (VE) on pathogenic characteristics and the presence of immunological component in disease clinic belongs to a group of neurodegenerative disorders. A distinctive feature of the typical form of the disease is atrophy of tissues and edematous effects (spongiosis) brain tissue. The nature of the etiological factor of this human neurological disease remains unclosed.

In this study we evaluated the role of CD40-CD40L system in the VE pathogenesis. The level of sCD40L and sCD40 in blood plasma and cerebrospinal fluid (CSF) is analyzed by ELISA using Human Platinum ELISA (Affymetrix Bioscience, Austria). Samples of CSF and plasma were also analyzed to identify intrathecal synthesis of oligoclonal IgG by isoelectric focusing with immunoblotting.

Analysis of blood plasma of VE 21 patients carried out in comparison with the 20 healthy Yakut patients, not related to VE, 5 healthy relatives of VE patients and 5 patients at risk for VE with organic neurological microsymptomatic (ONMS).

CSF samples were studied in 22 VE patients, 8 — with inflammatory, 6 — with non-inflammatory diseases of the central nervous system, and 7 patients at risk for VE with organic neurological microsymptomatic (ONMS).

Statistical processing was performed using SPSS 16.0. Comparing the level of sCD40 and sCD40L in a normal distribution in the groups was performed using the parametric Student's t-test, and when an abnormal distribution — using the nonparametric Mann-Whitney and Kruskal-Wallis.

#### *The level of sCD40L and sCD40 in blood plasma*

The level of sCD40L in healthy Yakut people was  $7.70 \pm 3.49$  ng / ml. The highest content of soluble ligand detected in patients with VE ( $13.03 \pm 5.47$  ng / ml) that was significantly higher than in healthy controls ( $p = 0.001$ , t-Student's test). There is also a significantly high level in healthy relatives of VE patients ( $11.85 \pm 1.63$  ng / ml,  $p = 0.031$ , t-Student's test).

The level of soluble CD40 receptor in the plasma did not differ in groups of patients and unlike CD40L level, there is a large spread in the values of sCD40 in the plasma.

#### *The level of sCD40L and sCD40 in CSF*

The levels of sCD40 and sCD40L in cerebrospinal fluid are much lower than in the peripheral blood (0.03 ng and 0.006 ng / ml vs. 7.7 ng and 0.95 ng

/ ml). Comparing the level of sCD40 and sCD40L values in the cerebrospinal fluid shows that the differences in the patient's groups were not found ( $p = 0.901$ , Kruskal-Wallis test).

We compared the level of sCD40L in CSF depending on oligoclonal IgG. The association of elevated levels of sCD40L in CSF with oligoclonal IgG in VE patients was revealed ( $p = 0.043$  by Student t-test).

*Discussion.* Brain atrophy with the significant reduction in the weight up to 852 g (65% of normal) in VE patients is one of the main indicators of VE pathology. Elevated levels of sCD40L in blood of relatives of VE patients indicate to predisposition to the flow of the degenerative process, which suggest the primary chronic process of Viliuisk encephalomyelitis. Circulation of sCD40L protein in microvascular system in the brain tissue may activate vascular endothelial cells and induce production of molecular adhesive molecules, regulating migration and binding of peripheral blood immune cells and activate subclinical inflammation of nervous tissue and induce apoptotic processes.

*Conclusions:* The results show that patients with VE and their relatives have elevated levels of sCD40L in the peripheral blood. Brain Inflammation increases the level of sCD40L in the cerebrospinal fluid in patients with VE. A soluble form of CD40L can be pathogenic factor of brain degeneration in VE patient.

*The study is funded by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (project No. 3095).*

## **К итогам и перспективам изучения эпидемического процесса вилюйского энцефаломиелимита в Республике Саха (Якутия)**

*Владимирцев В.А., Платонов Ф.А.*

*НИИ здоровья СВФУ, г. Якутск, Россия*

Изучение клиники, эпидемиологии вилюйского энцефаломиелимита (ВЭМ), а также и этнографии народов Якутии позволило прийти к выводу, что ВЭМ возник не менее 150 лет тому назад в ограниченной по размерам тунгусско-якутской популяции Северо-Восточной равнины, и первоначально идентифицирован в нескольких небольших посёлках в районе озера Мастах Вилюйского района с населением около 1700 человек. В середине XX века болезнь распространилась на большую территорию

с населением в несколько сотен тысяч человек, включая плотно населённые районы Центральной Якутии (Петров, 1987). Данные клинико-эпидемиологического мониторинга ВЭМ показывают, что с конца 1980-х годов наблюдается постепенное понижение и исчезновение клинически выраженных случаев ВЭМ в «выносных» районах Центральной Якутии и его возвращение на Виллой.

Отсутствие чётких представлений об этиологии ВЭМ оставляет в рамках гипотезы существование энцефалопатических, субхронических, или латентных клинических форм заболевания. Тогда как в настоящее время именно эти формы не только остаются, но и вновь выявляются в устойчивых очагах ВЭМ. Воспалительная природа ВЭМ, с тенденцией к развитию стадии прогрессирующего хронического течения ВЭМ является одной из особенностей клиники. Нами установлено ундулирующее течение эпидемического процесса ВЭМ, выражающееся в мозаично различно количественном распределении острым, подострым, хроническим ВЭМ в разные периоды временных отрезков, что находится в прямой зависимости от выработки степени напряжённости иммунитета поражённой аборигенной популяции. Подобная иммунная напряжённость могла формироваться в периоды эпидемических вспышек в 1950—1960 гг. Фокусирование дальнейших исследований ВЭМ на данной, жизненно важной проблеме изучения энцефалопатических форм нейродегенеративных патологий способствует научно обоснованным новым разработкам профилактики и лечения заболевания.

*Работа выполнена в рамках госзадания Минобрнауки РФ (проект №3095)*

## **To results and prospects of studying of epidemic process of Vilyui encephalomyelitis in the Republic of Sakha (Yakutia)**

*V. A. Vladimirtsev, F. A. Platonov*

*Research Institute of health NEFU, Yakutsk, Russia*

The study of the clinic, epidemiology Vilyui encephalomyelitis (VEM), as well as Ethnography of the peoples of Yakutia has allowed to come to the conclusion that VEM occurred at least 150 years ago in the limited size of the Tungus-Yakut population of the North-Eastern lowlands, and originally identified in several small villages around lake Mastakh of the Vilyui district

with a population of about 1,700 people. In the middle of the 20th century the incidence has increased dramatically, and the disease has spread to a large area with a population of several hundred thousand people, including the densely populated areas of Central Yakutia (Petrov, 1987). Data of clinical epidemiological monitoring of VEM show that since the late 1980s, there has been a gradual decrease and disappearance of clinically significant cases of VEM in «remote» areas of Central Yakutia and its return to the Vilyui basin.

The lack of clear understanding about the VEM etiology leaves in the framework of the hypothesis of the existence of encephalopathies, subchronic, or latent clinical forms of the disease. While at present these forms are not only are, but also once again identified in the sustainable foci of VEM. The inflammatory nature of VEM, with a tendency to develop chronic progressive phase flow HEM is one of the features of the clinic. We have found over the undulating epidemic HEM process, reflected in the mosaic different quantitative distribution of acute, subacute, chronic VEM during different periods of time intervals, that is in direct relation to the generation degree of tension of immunity of the affected indigenous population. Such immune tensions could emerge in times of epidemic outbreaks in the 1950s-1960s gg. Focusing further research VEM on this vitally important issue of studying encephalopathic forms of neurodegenerative pathologies promotes science-based new development of prevention and treatment of disease.

*The study is funded by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (project No. 3095).*

## **Оккультный гепатит В и С у больных вилуйским энцефаломиелимитом**

*Семенов С.И., Максимова С.С., Никитина С.Г.*

*НИИ здоровья Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова, Якутск, Россия*

Иммунопатологическая природа вилуйского энцефаломиелимита предполагает участие латентной вирусной инфекции, в частности оккультных вирусных гепатитов в патогенезе заболевания.

В рамках экспедиционного выезда нами были обследованы на маркеры HBV, HCV и HDV жители вилуйской группы улусов, где проживают только якуты. У них HBsAg и анти-HCV были выявлены в 3,0%-4,3% случаев.

Приведенные данные явились основой для наших дальнейших исследований по выявлению клинических форм заболевания. В Республике Саха (Якутия), в зоне вилуйского энцефалита, с учетом данных, выполненных в последнее десятилетие, развитие энцефалита у больных с гепатитом С, выявляемость маркеров гепатита В и С среди обследованных показала наличие суммарных анти-НВс у 81,8% больных с вилуйским энцефалитом (таблица 1).

Таблица 1.

**Выявляемость маркеров гепатита В и С среди обследованных**

Маркеры ВГ		Больные с ВЭ		Больные с ДЭ		Контр. группа	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
НВsAg	полож.	5	14,7	4	4,5	524	5,7
	отриц.	29	85,3	84	95,5	8643	94,3
Суммарный анти-НВс	полож.	18	81,8	42	60,9	163	15,9
	отриц.	4	18,2	27	39,1	857	84,1
анти-НCV	полож.	6	17,6	2	2,6	92	2,3
	отриц.	28	82,4	76	97,4	4000	97,7

Наряду с этим нами была изучена частота выявления маркеров НВV, НCV и HDV среди населения вилуйской группы улусов и было установлено, что гепатит В, дельта является лидирующим среди населения вилуйской группы улусов (таблица 2).

Таблица 2.

**Частота обнаружения маркеров гепатита В, дельта и С среди населения вилуйской группы улусов Республики Саха (Якутия)**

Улусы, поселки	НВsAg	анти-дельта	анти-НCV
г. Вилуйск (N=160)	7,5%	13,6%	4,3%
г. Верхневилуйск (N=103)	9,7%	26,0%	н.и.
п. Юголятцы (N=195)	11,1%	18,9%	не обн.
п. Ильбээнгэ (N=527)	4,1%	17,4%	3,0%
п. Тылгыны (N=143)	8,3%	9,0%	не обн.
Всего (N=1128)	8,4%	14,0%	3,1%

Приведенные нами данные свидетельствуют о том, что исследования

по выявлению маркеров вирусных гепатитов важны для уточнения их роли в развитии вилуйского энцефалита с учетом клинических проявлений цирроза и цирроз-рака в этой группе пациентов.

*Работа выполнена в рамках госзадания Минобрнауки РФ (проект № 3095)*

## **Occult B and C hepatitis in patients with Viliuisk encephalomyelitis**

*Semenov S. I., Maximova S.S., Nikitina S.G.*

*Institute of Health, North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia*

Immunopathological nature of the Vilyui encephalomyelitis involves a latent viral infection, in particular occult viral hepatitis in the pathogenesis of the disease.

Within forwarding departure we examined on markers of HBV, HCV and NDV inhabitants of Viliuisk group of uluses where only Yakuts live. Their HBsAg and anti-HCV were revealed in 3,0%-4,3% of cases.

The provided data were a basis for our further researches on identification of clinical forms of a disease. In the Republic of Sakha (Yakutia), in a zone of VEM, taking into account the data executed in the last decade, development of encephalitis in patients with hepatitis C, detectability of markers of hepatitis B and C among the surveyed showed existence of total anti-HBc at 81,8% of patients with VEM (table 1).

Table 1.

### **Detectability of markers of hepatitis B and C among the surveyed**

VG markers		Patients with VEM		Patients with DE		The counter. group	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
HBsAg	полож.	5	14,7	4	4,5	524	5,7
	отриц.	29	85,3	84	95,5	8643	94,3
Total anti-HBc	полож.	<b>18</b>	<b>81,8</b>	<b>42</b>	<b>60,9</b>	163	15,9
	отриц.	4	18,2	27	39,1	857	84,1



the anti-HCV	полож.	6	17,6	2	2,6	92	2,3
	otritsa.	28	82.4	76	97,4	4000	97,7

Along with it we studied the frequency of identification of markers of HBV, HCV and NDV among the population of Viliuisk group of uluses and was established that hepatitis the delta is leading among the population of vilyuysky group of uluses (table 3).

Table 2.

**Frequency of detection of markers of hepatitis B, the delta and With among the population of vilyuysky group of uluses of the Republic of Sakha (Yakutia)**

Uluses, settlements	HBsAg	anti-delta	theanti-HCV
Vilyuysk (N=160)	7,5%	13,6%	4,3%
Verkhnevilyuysk (N=103)	9,7%	26,0%	N and.
itemofYugolyattsa (N=195)	11,1%	18,9%	notoбн.
itemofIlbenge(N=527)	4,1%	17,4%	3,0%
itemofTylgyna(N=143)	8,3%	9,0%	notoбн.
Only(N=1128)	8,4%	14,0%	3,1%

The data provided by us testify that researches on identification of markers of viral hepatitis are important for specification of their role in development of vilyuysky encephalitis taking into account clinical manifestations of cirrhosis and cirrhosis cancer in this group of patients.

The study is funded by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (project No. 3095).

**Анализ фонда научного архива виллюйского энцефаломиелиита за период с 1961 по 2014 гг. (за 55 лет)**

*Никитина Р.С.*

*НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова*

Впервые произведена наиболее полная выборка историй болезни больших ВЭМ на основе клинического критерия из большого объема раз-

нообразной документации энцефалитного отделения за период с 1961 по 2014 годы (за 55 лет). На основе его создан фонд первичной документации и научный архив по ВЭМ.

Диагностическими клиническими критериями нозологии вилюйского энцефаломиелимита являются наличие у больного в разной степени выраженности пирамидной симптоматики, дизартрии и деменции, формирующих типичное клиническое ядро болезни. На материалах этого фонда проведен синдромологический анализ клиннки больных и пациентов с энцефалопатией.

Больные вилюйским энцефаломиелитом в списке реестра разделены на три группы по сочетанию и выраженности клинических симптомов, характеризующих достоверность клинического синдрома ВЭМ (*Р.С.Никитина*).

В первую группу вошли больные с выраженной пирамидной симптоматикой и нарушением двигательной функции.

Во вторую группу включили больных с нарушением двигательной функции и речевыми нарушениями, кроме выраженного пирамидного синдрома.

Третью группу составили больные с нарушением двигательной функции, дизартрией присоединившейся деменцией различной степени выраженности, на фоне пирамидной недостаточности.

В четвертую группу вошли пациенты с органическими неврологическими микросимптомами ОНМС), проживающие в очагах ВЭМ.

Шаповал А.Н. (1959) одним из первых описал наблюдения А.И. Владимирцева и П.А. Петрова на наличие невыраженных неврологических знаков у лиц, в окружении больных ВЭМ в очагах данного заболевания. Эта органическая неврологическая микросимптоматика выявлялась в большом проценте среди практически здоровых людей при поголовном осмотре населения таких очагов в начале 1950-х гг., и расценивалась, в некоторых случаях, как остаточные явления легко перенесенной острой формы ВЭМ. Л.Г. Гольдфарб (2014) до настоящего времени с осторожностью высказывается об этом явлении, рекомендуя продолжение наблюдений. Многолетний клинко-эпидемиологический мониторинг лиц с ОНМС, внедренный А.И. Владимирцевым в практическое здравоохранение республики с 1978 по 1979 гг., позволил классифицировать ОНМС по степени их выраженности, для предупреждения, при динамическом диспансерном наблюдении, развития хронически прогрессирующих форм

ВЭМ (ХПФВЭМ) из так называемой торпидной энцефалопатии (*В.А. Владимирцев*).

Энцефалопатию с органической неврологической микросимптоматикой пациентов группы риска можно было бы считать начальным проявлением первично-хронической формы ВЭМ. Однако, отсутствие надёжных лабораторных критериев ВЭМ позволяет в настоящее время опираться лишь на данные МРТ головного мозга, выявляющие развитие атрофических процессов коры головного мозга в некоторых случаях, и подбололочечного синтеза IgG, что не может быть достоверным критерием ВЭМ. Кроме того, исчезновение достоверных случаев тяжело выраженного острого и подострого ВЭМ за последние годы не исключает перенесение легко выраженного, стёртого, амбулаторного ВЭМ в причине некоторых случаев торпидной энцефалопатии. Этот долговременный вопрос в проблеме ВЭМ в настоящее время выходит на первое место, требуя всестороннего изучения.

### **Analysis of the Fund for scientific archive of Vilyui encephalomyelitis for the period from 1961 to 2014 (in 55 years)**

*Nikitina R. S.*

*Research Institute of health NEFU name by Ammosov M. K.*

For the first time produced the most comprehensive selection of case histories of patients with VEM on the basis of clinical criteria of a large volume of diverse documentation encephalitis department for the period from 1961 to 2014 (in 55 years). Based on its established Foundation of primary documentation and research archive in the VEM.

Diagnostic clinical criteria of Vilyui encephalomyelitis disease are the presence in different degrees of severity pyramidal symptoms, dysarthria and dementia with the patients, forming a typical clinic of the disease. The materials of this Fund are used for the syndromic analysis of VEM patients clinic and patients with encephalopathy.

Vilyui encephalomyelitis patients in the registry list were divided into three groups according to the combination and severity of clinical symptoms characterizing the accuracy of the clinical syndrome VEM (*R. S. Nikitina*).

The first group included patients with the most expressive pyramidal symptomatic and impaired motor function.

The second group included patients with impaired motor function and speech disorders in a setting of pyramidal symptoms.

The third group consisted of patients with pyramidal signs, impaired motor function, dysarthria and dementia of different severity.

The fourth group included patients with organic neurological micro symptoms ONMS) residing in the foci of VEM.

Shapoval A. N. (1959) one of the first described observation Vladimirtsev A. I. and Petrov P. A. for the presence of subtle neurological signs in individuals surrounded by VEM patients in the foci of this disease. This organic neurological micro symptoms were detected in a large percentage of practically healthy people during the examination of the population of these VEM foci in the early 1950s and was regarded, in some cases, as residual symptoms mild acute forms of VEM. Goldfarb L. G. (2014) to the present time, with caution expressed about this phenomenon, encouraging the continuation of observations. Many years of clinical and epidemiological monitoring of persons with ONMS, that Vladimirtsev A. I. has implemented in practical health care of the Republic with 1978—1979, he would have classed ONMS according to the degree of their severity, to prevent, in the dynamic dispensary observation, development of chronic progressive forms of VEM (CPFVEM) of the so-called torpid encephalopathy (*Vladimirtsev V. A.*).

Encephalopathy with ONMS patients at risk could be considered as initial manifestation of primary chronic forms of VEM. However, lack of reliable laboratory diagnostic criteria of VEM allows currently be based only on MRI data of the brain, revealing the development of atrophic process of the cerebral cortex in some cases, and intrathecal synthesis of IgG by the herpes virus that may not be a valid criterion for VEM. In addition, the disappearance of reliable severity VEM cases of pronounced acute and subacute VEM in recent years, does not exclude the transfer easily expressed, erased, outpatient clinical forms of VEM in the cause of some cases of torpid encephalopathy. This long-term question in the problem VEM currently comes in first place, requiring a comprehensive study.

## **Нейровизуализация пациентов с вилюйским энцефаломиелитом**

*Попов Д.А.*

*ГБУ РС(Я) «Республиканская больница №2 — Центр экстренной  
медицинской помощи», г. Якутск*

**Введение.** Впервые в мире проведена МРТ визуализация изменений головного мозга пациентов с вилюйским энцефаломиелитом. Современные методы нейровизуализации являются незаменимыми методами достоверной оценки структурных изменений головного мозга больных с нейродегенеративными заболеваниями.

**Цель исследования.** Оценка возможностей МРТ головного мозга у пациентов с вилюйским энцефаломиелитом.

**Материал и методы.** Мной были проанализированы клиничко-лабораторные и инструментальные методы исследования 6 пациентов, из них 3 пациента с установленным диагнозом вилюйский энцефаломиелит и 3 члена семьи больных, состоящие на диспансерном учете в НИИ здоровья СВФУ. Всем пациентам было проведено МРТ исследование на 3.0 тесловом МР-сканере **INGENIA** фирмы **PHILIPS**, с **дополнительным** внутривенным введением гадолиний содержащего контрастного препарата.

**Результаты и обсуждение.** При МРТ исследовании у больных с установленным диагнозом выявлены диффузные атрофические изменения больших полушарий и мозжечка. После внутривенного введения контрастного препарата у 2 пациентов отмечались очаги патологического накопления в варолиевом мосту, продолговатом мозгу и мозжечке. У членов семьи изменений головного мозга не выявлены. Нейровизуализационная дифференциальная диагностика вилюйского энцефалита вызвала затруднения с остальными нейродегенеративными заболеваниями в связи с редкостью данной патологии.

**Заключение.** Результаты показали что у всех больных с установленным диагнозом вилюйский энцефаломиелит отмечаются диффузные атрофические изменения головного мозга. Очаги накопления контрастного вещества свидетельствуют об активности патологического процесса.

## Neuroimaging of patients with Viliuisk encephalomyelitis.

*D.A. Popov*

*Department of Radiology, Republican Hospital № 2 — Center of  
Emergency Medicine, Yakutsk, Russia*

**Introduction.** For the first time in the world performed MRI imaging of the brain changes in patients with Viliuisk encephalomyelitis. Modern neuroimaging techniques are indispensable accurate assessment of the structural changes in the brain of patients with neurodegenerative diseases.

**Purpose of the study.** Evaluation of MRI possibilities of a brain at patients with Viliuisk encephalomyelitis.

**Materials and methods.** I have been analyzed clinical-laboratory and instrumental methods of the 6 patients, of which 3 patients with an established diagnosis Viliuisk encephalomyelitis and 3 patients as family members of patients, defined on the dispensary at the «Institute of Health» NEFU. All patients underwent MRI at 3.0T MR scanner INGENIA PHILIPS, with the additional intravenous injection of gadolinium-containing contrast agents.

**Results and discussion.** In patients with an established diagnosis revealed diffuse atrophic changes of the cerebral hemispheres and cerebellum. After intravenous administration of contrast agents in 2 patients had of pathological accumulation in the pons, medulla oblongata and cerebellum. The family members of brain changes are not revealed. Differential diagnosis of Viliuisk encephalitis caused difficulties with other neurodegenerative diseases due to the rarity of this disease.

**Conclusion.** The results showed that all patients with an established diagnosis Viliuisk encephalomyelitis marked diffuse atrophy of the brain changes. Outbreaks of accumulation of contrast material evidence of activity of pathological process

## **Дифференциальная диагностика хронического вилюйского энцефаломиелита и бокового амиотрофического склероза**

*Давыдова Т.К.*

*Научно-исследовательский институт здоровья СВФУ  
им. М.К. Аммосова, г. Якутск*

Клинический полиморфизм хронического вилюйского энцефаломиелита (ВЭМ) создает определенные диагностические трудности при постановке этого диагноза

Как известно, при вилюйском энцефаломиелите, так же, как при боковом амиотрофическом склерозе (БАС) развиваются комбинированные псевдобульбарный и бульбарный синдромы в результате поражения надъядерной и ядерной каудальной групп черепно-мозговых нервов. При этом у больных наблюдаются дисфония, нарушение речи, глотания, слюнотечение, нарушение жевания, повышенные лицевые рефлексы, слабость и атрофия мышц языка и мягкого неба, фибрилляции языка, насильственный смех, неконтролируемый громкий плач и т.п. А мышечные атрофии и фасцикуляции конечностей и туловища обусловлены переднероговым поражением спинного мозга. Катамнестические исследования показали, что синдром бокового амиотрофического склероза наблюдается на поздних этапах ВЭМ и чаще всего в терминальной стадии, а исследования стимуляционной электромиографии показали нарушение функции мотонейронов передних рогов спинного мозга у всех больных на терминальной стадии ВЭМ.

В случаях развития хронического ВЭМ без типичного острого начала может проявиться его клиническое сходство с классическим БАС. Хотя в трудах П.А. Петрова есть описания развития синдрома БАС, как в подострой, так и в хронической стадии заболевания.

Среди больных, включенных в электронную базу данных ВЭМ, дизартрия наблюдается в 87% случаев, дисфагия в 5% случаев, а мышечные атрофии в 17% случаев. Как видно, нарушение речи и мышечные атрофии встречаются довольно часто. При проведении дифференциальной диагностики между ВЭМ, который сопровождается синдромом бокового амиотрофического склероза и классическим БАС, нужно учитывать развитие интеллектуального снижения, экстрапирамидную и мозжечковую

симптоматику при виллойском энцефаломиелимите, которая не характерна при БАС. Основные проявления хронической формы ВЭМ: снижение интеллекта, изменение личности, нередко психопатологические явления, двигательные расстройства в форме спастических парезов преимущественно нижних конечностей, нарушение функций черепных нервов, псевдобульбарные и бульбарные расстройства, снижение остроты зрения, концентрическое сужение полей зрения, выраженные эндокринно-вегетативные нарушения. Степень выраженности мышечных атрофий зависит от степени поражения мотонейронов спинного мозга.

В проведении дифференциальной диагностики с боковым амиотрофическим склерозом может также помочь обнаружение интратекальной продукции олигоклональных IgG, которая стабильно присутствует в течение 3-х десятилетий после начала болезни. Выявление на электрофореграмме спинномозговой жидкости индивидуальных полос, соответствующих клонам иммуноглобулинов, оценивается как положительный результат.

При нейровизуализации на магнитно-резонансной и компьютерной томографии головного мозга при ВЭМ обнаруживают сообщающуюся гидроцефалию, расширение боковых и третьего желудочков, диффузную атрофию коры, преимущественно в лобно-теменно-височных областях.

Таким образом, при проведении дифференциальной диагностики между ВЭМ с синдромом БАС и классическим БАС, необходим тщательный сбор анамнеза для выявления острого и подострого воспалительного периода, первых проявлений симптомов в дебюте заболевания, оценить эпидемиологическую обстановку в месте проживания в момент заболевания и в настоящее время, провести отслеживание миграции пациента. При выявлении больного с подозрением на ВЭМ или БАС, ему необходимо провести полное клиническое обследование с применением методов нейровизуализации и определения олигоклональных IgG в спинномозговой жидкости.

*Работа выполнена в рамках госзадания Минобрнауки РФ (проект №3095)*



## **Differential diagnosis of chronic Viliuisk encephalomyelitis and amyotrophic lateral sclerosis**

*Davydova T.K.*

*Institute of Health, North-Eastern Federal University named after M.K.  
Ammosov, Yakutsk, Russia*

Clinical polymorphism of chronic Viliuisk encephalomyelitis (VEM) creates certain diagnostic difficulties in identification of this diagnosis. It is known, that as a result of the defeated supranuclear and nuclear caudal groups of cranial nerves the combined pseudobulbar and bulbar syndrome is developed with Vilyui encephalomyelitis, as well as with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). At the same time patients experience dysphonia, disturbance of speech, swallowing, salivation, mastication, increased facial reflexes, weakness and atrophy of the muscles of the tongue and soft palate, tongue fibrillation, forced laughter, uncontrollable crying, etc. Muscular atrophy and fasciculation of limbs and torso are caused by lesion front horn of the spinal cord. Follow-up studies have shown that amyotrophic lateral sclerosis syndrome is observed in the later stages of VEM and often in a terminal stage, and stimulating electromyography studies showed dysfunction of motor neurons of the spinal cord anterior horn in all patients in the terminal stage of VEM.

In cases of chronic VEM without the typical acute onset it can show its clinical similarity to classical ALS. Although the writings of P.A.Petrov have descriptions of ALS syndrome both in subacute and chronic stages of the disease.

Among the patients included in the electronic VEM database, dysarthria is observed in 87% of cases, dysphagia in 5% of cases, and muscle atrophy in 17% of cases. As can be seen, impaired speech and muscle atrophy are quite common. In the differential diagnosis between VEM, which is accompanied by a syndrome of amyotrophic lateral sclerosis and classic ALS, one needs to take into account the development of the intellectual decline, extrapyramidal and cerebellar symptoms in Vilyui encephalomyelitis, which are not the characteristics of ALS. The main manifestations of the chronic form of VEM are decreased intelligence, personality changes, often psychopathological phenomenon, movement disorders in the form of spastic paresis predominantly of the lower limbs, dysfunction of cranial nerves, pseudobulbar and bulbar disorders, decreased visual acuity, concentric narrowing of the field of view

expressed by endocrine and autonomic disorders. The degree of muscle atrophy depends on the degree of damage to motor neurons of the spinal cord.

Detection of intrathecal production of oligoclonal IgG, which stably present within 3 decades after the onset of the disease, can also help in the differential diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Identification on electrophoregram cerebrospinal fluid of individual bands, corresponding to the clones of antibodies, is evaluated as positive.

Magnetic resonance and computer tomography of the brain of VEM patients find communicating hydrocephalus, dilatation of the lateral and third ventricles, diffuse atrophy of the cortex, predominantly in the frontal-parietal-temporal areas. Thus, in the differential diagnosis between the VEM with ALS syndrome and the classical ALS, it is necessary to thoroughly collect the anamnesis to identify acute and subacute inflammatory period of the first symptoms at the onset of the disease, to assess the epidemiological situation in the place of residence at the time of the disease and at the present time, and to hold track of patient migration. If any patient is suspected to have VEM or ALS, it is necessary to conduct a full clinical examination with the use of neuroimaging techniques and detection of oligoclonal IgG in the cerebrospinal fluid.

*The study is funded by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (project No. 3095).*

## **Вопросы микст патологии и дифференциальной диагностики неуточненных энцефалопатий**

<sup>1</sup>Владимирцев В.А., <sup>2</sup>Николаева Т.Я., <sup>3</sup>Оконешникова Л. Т.,  
<sup>3</sup>Лугинов Н.В., <sup>3</sup>Кларов Л.А., <sup>3</sup>Попов М.М., <sup>4</sup>Попова Т.Е., <sup>1</sup>Осаковский  
В.Л., <sup>1</sup>Сивцева Т.М. <sup>1</sup>Платонов Ф.А.

<sup>1</sup>НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова, <sup>2</sup>Медицинский институт  
СВФУ им. М.К. Аммосова, <sup>3</sup>РБ№2 (РЦЭМП) МЗ РС(Я), <sup>4</sup>Кафедра  
медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО ГБОУ  
ВПО, Красноярского государственного медицинского университета  
им. В.В. Войно-Ясенецкого

В Якутии наблюдается особенно высокий уровень заболеваемости нейродегенеративной патологией: спиноцеребеллярная атаксия (СЦА), миотоническая дистрофия (МД), болезнь Шарко-Мари-Туте, наслед-

ственная спастическая параплегия (СП), а также виллюйский энцефаломиелит (ВЭМ), который ещё три десятилетия назад имел более широкое распространение, чем теперь. Ежегодно, кроме пациентов с вышеперечисленными заболеваниями, в неврологическом отделении Республиканской больницы №2—Центра экстренной медицинской помощи проходят стационарное обследование и лечение и случаи заболевания с диагнозом неуточненная энцефалопатия, часто с фатальным исходом. Один из таких случаев наблюдения представлял особо сложную дифференциально-диагностическую ситуацию. Больная Г-ва, 53 лет, проживающая в регионе распространения ВЭМ, была доставлена санитарной авиацией в неврологическое отделение РБ№2—ЦЭМП в тяжелом состоянии с направительным диагнозом: «Виллюйский энцефаломиелит, тетрапарез. Гипертоническая болезнь II стадии, хроническая ИБС, кардиосклероз». Клинические проявления заболевания быстро прогрессировали, причем наиболее выраженные неврологические признаки были не типичны для ВЭМ: начало с мозжечковых нарушений, быстро прогрессирующая деменция до глобального слабоумия, миоклонии (крайне редкие при ВЭМ), данные ЭЭГ и МРТ головного мозга типичные для болезни Крейтцфельда-Якоба (БКЯ). В анамнезе отмечено появление органических неврологических микросимптомов с 16-летнего возраста больной, когда был возможен контакт по соседству с больной ВЭМ, что не исключало постепенное прогрессирование торпидной энцефалопатии с последующим обострением в 2013 г. Эти сведения, а также наличие олигоклональных иммуноглобулинов в спинномозговой жидкости, менингеальных симптомов не типичны для БКЯ. Однако были предприняты меры предосторожности согласно современным рекомендациям ВОЗ при работе с пациентами БКЯ. Посмертно, с такими же предосторожностями, был проведен забор мозговой ткани. Подобные случаи заболевания, даже будучи единичными и, возможно, не имеющими отношения к прионовым болезням, должны приковывать внимание научной и медицинской общественности и требуют тщательного научного изучения.

*Работа выполнена в рамках госзадания Минобрнауки РФ (проект №3095)*

## Questions of mixed pathology and differential diagnosis of unspecified encephalopathies.

<sup>1</sup>Vladimirtsev V. A., <sup>2</sup>Nikolaeva T. Y., <sup>3</sup>Okoneshnikova L. T., <sup>3</sup>Looginov N. V., <sup>3</sup>Klarov L. A., <sup>3</sup>Popov M. M., <sup>4</sup>Popova T.E., <sup>1</sup>Osakovsky V. L., <sup>1</sup>Sivceva T. M., <sup>1</sup>Platonov F. A.

<sup>1</sup>Research Institute of Health NEFU named by M. K. Ammosov, <sup>2</sup> Medical Institute NEFU named by M. K. Ammosov, <sup>3</sup> Republican Hospital №2, Center of Emergency Medical Care (RCMC) of Ministry of Health of RS (Y), <sup>4</sup> Chair of medical genetics and clinical neurophysiology FSBEI HPE of Krasnoyarsk state medical University, named by V. V. Voyno-Yasenetsky.

In Yakutia, there is a particularly high incidence of neurodegenerative disease: spinocerebellar ataxia (SCA), myotonic dystrophy (MD), a disease Charcot-Marie-Toots, hereditary spastic paraplegia(SP), and Vilyui encephalomyelitis (VEM), which three decades ago had more widespread than it is now. Every year, in addition to patients with the above diseases in the neurological Department of Republican hospital №2-Center of emergency medical care are stationary examination and treatment, and cases with a diagnosis of unspecified encephalopathy, often fatal. One of these cases represented a particularly difficult differential diagnostic situation. Patient G-va, 53 years old, residing in the region of VEM spreading, was taken the air ambulance to the neurological Department of Republican Hospital №2-Center Emergency Medical Help in a serious condition with a covering diagnosis of Vilyui encephalomyelitis, tetraparesis. Hypertensive disease of II stage, chronic ischemic heart disease, cardiosclerosis. Clinical manifestations of the disease rapidly progressed, with the most pronounced neurological signs were not typical for VEM: it manifested with cerebellar disorders, rapidly progressive dementia to its global stage, myoclonia (extremely rare in VEM), the data of EEG and MRI of the brain were typical to the Creutzfeld-Jakob disease (CJD). The fact of an appearance of organic neurologic micro symptoms In history from 16 years of age of the patient in a setting of possible contact next to the aurhentic VEM patient that does not exclude a gradual progression torpid encephalopathy with subsequent worsening as VEM exacerbation in 2013. This information, as well as the presence oligoclonality of immunoglobulins in the cerebrospinal fluid, meningeal symptoms are not typical for CJD. However, the precautions were taken according to the current WHO recommendations when

working with CJD patients. Posthumously, with the same precautions, was conducted sampling of brain tissue. Such cases, even being single and perhaps not relevant to prion diseases should attract the attention of the scientific and medical community and require careful scientific study.

*The study is funded by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (project No. 3095).*

## Диагностика прионовой болезни человека

*Профессор Ричард Найт*

*Национальный центр исследования болезни Крейтцфельдта-Якоба,  
Университет Эдинбурга, Шотландия, Великобритания*

Прионовые болезни человека — это группа прогрессирующих заболеваний мозга, которые характеризуются нейродегенеративной патологией, включающей аномалии в прионовом белке. Проявление их разнообразно, однако, наиболее распространённая, типичная клиническая картина состоит из быстро прогрессирующей болезни с доминирующим снижением когнитивных функций, церебеллярной атаксии и непроизвольных движений (особенно миоклонуса). Будучи достаточно редкими, прионовые болезни, тем не менее, являются важной частью дифференциального диагностирования различных нейродегенеративных заболеваний, особенно тех, что включают быстро прогрессирующее когнитивное ухудшение. Данный диагностический процесс включает три этапа:

1. Размышление о диагнозе, в котором наблюдалось бы сходство с представленной клинической картиной.
2. Исключение других возможных диагнозов.
3. Результаты определенных подтверждающих диагностических тестов.

Подходящие подтверждающие диагностические тесты могут быть разделены на две категории: неспецифические, но полезные, и специфические, которые связаны с процессом, лежащим в основе заболевания. В первую группу можно отнести МРТ мозга, во вторую — тесты, созданные для выявления аномального прионного белка, такие как RT-QuIC тест. Клиническая картина прионовых заболеваний человека и подходящие методы их исследования будут представлены более подробно в выступлении на конференции.

## **The Diagnosis of Human Prion Disease**

*Professor Richard Knight*

*National CJD Research & Surveillance Unit, Centre for Clinical Brain  
Sciences, University of Edinburgh, Scotland, UK*

Human Prion diseases are a group of progressive brain illnesses characterised by a neurodegenerative pathology involving an abnormality in prion protein.

They present in varied ways but the commonest, typical, picture is of a rapidly progressive illness dominated by cognitive decline, cerebellar ataxia and involuntary movements (especially myoclonus). While generally rare, they are part of the differential diagnosis of various neurodegenerative diseases, especially those involving rapidly progressive cognitive decline. The diagnosis rests on three steps:

1. Thinking of the diagnosis, involving familiarity with the clinical presentation.

2. Excluding other possible diagnoses.

3. The results of certain supportive diagnostic tests

The relevant supportive diagnostic tests may be divided into two groups: non-specific but helpful tests and specific tests related to the underlying disease process. Included in the first group is MR brain imaging and in the second group, tests designed to detect abnormal prion protein such as the RT-QuIC test.

The clinical profile of these diseases and the relevant investigations will be outlined in this talk.

## **Генетические исследования БАС в Европейской популяции**

*Шатунов А., Спровiero В., Джонс А., Смит Б., Фог И., Аль-Чалаби А.*

*Королевский колледж Лондона, Департамент фундаментальной  
и клинической неврологии, Институт клинической неврологии  
Maurice Wohl*

*5 Cutcombe-Road, Брайтон, Лондон KE5 9RX, Великобритания*

**Введение.** Боковой амиотрофический склероз (БАС) представляет собой тяжелое неврологическое заболевание с неясной этиологией. Извест-

но, что дегенерация моторного нерва у пациентов с БАС приводит к смерти в течение 3-5 лет. Исследования, проведенные на близнецах, а также изучение генетики семей с фамильной формой БАС показали, что генетические факторы играют важную роль в патогенезе этого заболевания.

**Методы.** Для того чтобы понять роль генетических механизмов в спорадических случаях БАС, нашей группой были проведены исследования ассоциативных связей на геномном уровне. В исследования было включено 14791 больных БАС и 26898 контрольных образцов без неврологических симптомов. Образцы ДНК больных и контрольные образцы были собраны в странах Европы. Генотипирование генетических маркеров было выполнено на платформе Illumina. Информация о генетических маркерах была обработана с помощью программы GenomeStudio. Все генетические маркеры после первичной обработки были подвергнуты качественному анализу, с целью выявления маркеров, не удовлетворяющих установленным критериям. Анализ ассоциативных связей между генетическими маркерами и БАС проводили в программе PLINK, используя метод «регрессионного анализа». Реконструкция гаплотипов была сделана, используя expectation-maximization (EM) алгоритм. Для импутационного анализа мы использовали MACH/minimac2. Коэффициент наследования был подсчитан в программе GCTA. Общий статистический анализ, а также графики и манипуляции с файлами были сделаны в статистической среде R.

**Результаты.** Нами был проведен ассоциативный анализ 108192 генетических маркеров у 11111 больных БАС и 22747 контрольных образцов. Мы обнаружили, что маркер rs3844942 в гене C9orf72 ассоциирован со спорадической формой БАС ( $OR=1.2$ ,  $95\%CI=1.16-1.25$ ,  $p=2.0E-22$ ). Нами также было установлено, что около 12-23% больных БАС в Европейской популяции имеют одинаковый гаплотип. Этот гаплотип находится между маркерами rs1444533 and rs696826 и включает в себя ген C9orf72. Своими исследованиями мы также подтвердили ранее найденные ассоциации БАС с другими генами: rs12608932 в гене UNC13A ( $OR=1.11$ ,  $95\%CI=1.08-1.15$ ,  $p=7.2E-10$ ) и rs41292019 в гене TBK1 ( $OR=1.37$ ,  $95\%CI=1.22-1.54$ ,  $p=7.1E-08$ ). Коэффициент наследования, определенный нами для спорадических случаев БАС, составил 7-10%.

**Заключение.** Данные генетические исследования, проведенные в Европейской популяции больных БАС, выявили ассоциативные связи данной патологии с несколькими генетическими маркерами. Мы допускаем,



что в патогенезе БАС могут принимать как генетические механизмы, так и факторы внешней среды. В настоящее время мы проводим широкомасштабное секвенирование ДНК больных БАС методами нового поколения, и мы предполагаем, что это позволит ликвидировать пробелы в наших знаниях о природе этого заболевания.

## **Genetic studies of ALS in European population.**

*A.Shatunov, W.Sproviero, A.Jones, B.Smith, I.Fogh, A.Al-Chalabi*

*King's College London, Department of Basic and Clinical Neuroscience,  
Maurice Wohl Clinical Neuroscience Institute,  
5 Cutcombe Road, Camberwell, London SE5 9RX, United Kingdom*

**Introduction:** Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is devastating neurological disease with unknown etiology. Degeneration of motor neurons leads to death of ALS patients within about 3-5 years. Twin studies and linkage analysis of families with ALS (FALS) suggest that a genetic component plays significant role in the development of the disease.

**Methods:** To understand the role of genetic factors in apparently sporadic ALS (SALS) we conducted several genome-wide association studies (GWAS) involving 14,791 patients from Europe and 26,898 of neurologically healthy controls with European ancestry. Genotyping of common single nucleotide polymorphisms (SNPs) was done on the Illumina platform and information on allelic variants extracted with GenomeStudio software. Genotyped markers went through extensive quality control (QC) filtering and markers which didn't satisfy QC criteria were removed from the study. Association analysis of SNPs was done in PLINK using logistic regression. Analysis of multiple variants and haplotype reconstruction were done using the expectation-maximization algorithm (EM). We used MACH/minimac2 programs with about 13 million markers from the 1K Genomes Project as a reference panel to conduct imputation analysis. The coefficient of heritability was calculated in GCTA. General statistical analysis, graphs and file manipulations were done in the R software environment.

**Results:** We performed association analysis of 108192 common genetic markers on 11111 SALS samples and 22747 controls remaining after stringent QC filtering. We found that marker rs3844942 in the C9orf72 gene (OR=1.2, 95%CI=1.16-1.25 , p=2.0E-22) was associated with SALS. Multi-marker

analysis revealed that about 12-23% of SALS patients in Europe share the same haplotype block around the C9orf72 gene between markers SNP rs1444533 and rs696826. We also confirmed previously published association between markers rs12608932 in UNC13A (OR=1.11, 95%CI=1.08-1.15, p=7.2E-10) and rs41292019 in TBK1 (OR= 1.37, 95%CI=1.22-1.54, p= 7.1E-08) and SALS. In addition, we estimate that the contribution of common variations to heritability of SALS is about 7-10%.

**Conclusion:** Genetic studies of SALS patients in Europe identified association of several loci in the human genome with the disease, clarifying the complex nature of SALS. It is possible that several genetic triggers and environmental factors are involved in the regulation and development of the disease and we speculate that next generation sequencing analysis of rare variants will reveal new missing links in understanding the etiology of ALS.

### **Генотипирование rs12608932 UNC13, rs2275294 ZNF, rs3849943 больных спорадическим боковым амиотрофическим склерозом**

*Филипенко М.Л.<sup>1</sup>, Давыдова Т.К.<sup>2</sup>, Сивцева Т.М.<sup>2</sup>, Осаковский В.Л.<sup>2</sup>*

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО  
РАН, Новосибирск, Россия  
НИИ здоровья Северо-Восточного федерального университета  
им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия*

Спорадический боковой амиотрофический склероз составляет около 90% всех случаев заболеваний БАС. Заболевание рассматривается как мультифакториальное, где факторы окружающей среды и генетика определяют предрасположенность к развитию болезни. Нами проведен анализ генетического компонента болезни у 39 больных БАС, зарегистрированных в Якутии. Генотипирование проводилось по трем SNP генов разных хромосом: rs12608932 UNC13, rs2275294 ZNF, rs3849943 по данным литературы, проявляющие ассоциацию с данным заболеванием. В наших исследованиях ассоциация с БАС обнаруживается только с геном UNC13 19p21.2 rs12608932. Однако разделение больных на этносы ассоциация с БАС обнаруживается только с представителями европейского этноса. Больные БАС якутского этноса не имеют ассоциации с тремя SNP этих генов. Белки гена UNC13 известны как белки пресинаптического нейро-

на, участвующие в процессах синаптической регуляции секреции нейротрансмиттера-мотонейронов. Предполагается участие гена в формировании экзосом через диацил-глицерольный сигнальный путь и освобождении нейротрансмиттера-глутамата в возбудительной реакции синапса пресинаптического нейрона. По-видимому нарушение динамики баланса рециркуляции мембранных структур эндо-экзосомальных образований синапса нейронов связана нарушениями двигательных функций.

*Работа выполнена в рамках госзадания Минобрнауки РФ (проект №3095)*

### **Genotyping rs12608932 UNC13, rs2275294 ZNF, rs3849943 patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis**

*Filipenko M, L., Davydova TK, Sivtseva TM Osakovski VL*

*Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of SB RAS  
Institute of Health North-Eastern Federal University*

Sporadic ALS is about 90% of all ALS diseases. The disease is considered as a multifactorial where environmental factors and genetics determine predisposition to develop the disease. We analyzed the genetic component of the disease in 39 ALS patients registered in Yakutia. Genotyping was performed SNP genes of three different chromosomes: rs12608932 UNC13, rs2275294 ZNF, rs3849943 which are associated with the disease as in the literature showing. In our studies, the association with ALS only found a gene UNC13 19r21.2 rs12608932. However, the separation of ethnic groups of patients with ALS association was found only with representatives of the European ethnic group. Patients with ALS Yakut ethnic group have no association with the three SNP these genes. Proteins UNC13 gene known as protein presynaptic neuron involved in synaptic regulation secretion of neurotransmitter motoneurons. It is assumed the gene involved in the formation of exosomes by diacyl glycerol-signaling pathway and the release of the neurotransmitter glutamate, an excitatory response in the synapse presynaptic neuron. Apparently violation of the dynamics of the balance of the recycling of membrane by formation exosomal- endosomal structures neuronal synapse linked to impaired motor functions.

*The study is funded by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (project No. 3095).*

## Аутосомно-доминантная спастическая параплегия, связанная с ГТФаза-эффакторным доменом мутации Динамин-2

Ньямхишиг Симбуугин<sup>1</sup>, Л.Г. Гольдфарб<sup>2</sup>, Т.М. Сивцева<sup>3</sup>, Т.К. Давыдова<sup>3</sup>, В.А. Владимирцев<sup>3</sup>, В.Л. Осаковский<sup>3</sup>, А.П. Данилова<sup>3</sup>, Р.С. Никитина<sup>3</sup>, Нил Ренвик<sup>4</sup>, Ф.А. Платонов<sup>3</sup>, Камило Торо<sup>5</sup>

<sup>1</sup> консорциум здоровья и военных разработок университета военизированных служб, Бетезда, США

<sup>2</sup> Национальный институт неврологических заболеваний и инсультов, Национальный институт здоровья, Бетезда, Мэриленд, США

<sup>3</sup> Институт здоровья Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова, Якутск, Россия

<sup>4</sup> отделение патологии и молекулярной медицины, Королевский Университет, Кингстон, Онтарио, Канада

<sup>5</sup> Национальный исследовательский институт генома человека в Бетезде, Мэриленд, США

Наследственная Спастическая Параплегия (НСП) представляет собой большую группу клинически и генетически гетерогенных заболеваний с более чем 70 разными локусами и более 60 выявленными генами, вызывающими заболевание. Повышенная уязвимость к повреждению различных клеточных процессов, присущая уникальным функциям и морфологии кортикоспинальных нейронов, может быть объяснена, хотя бы частично, генетической гетерогенностью.

**Методы.** Мы применили экзомное секвенирование (ЭС) для выявления генов-кандидатов в четырех поколениях якутской семьи, у девяти членов которой выявлены клинические проявления НСП. Сегрегация вариантов-кандидатов внутри семьи вызвала ассоциированную с заболеванием мутацию. Функциональный и структурный *in-silico* структурный анализ подтвердил, что отобранные варианты-кандидаты являются причинными.

**Результаты.** У девяти пациентов из этой семьи в ранней юности начали проявляться медленно прогрессирующая двухсторонняя спастичность нижних конечностей, слабость и гиперрефлексия, которые прогрессируют в течение 2-3 десятилетий и привели к инвалидности. В запущенной стадии заболевания, у некоторых пациентов также имелась дистальная атрофия мышц голени, rescavus, пониженная вибрационная чувствительность в лодыжках, и недержание мочи наряду с электрофи-

зиологическими доказательствами мягкой дистальной моторной/сенсорной аксонопатии.

Молекулярный анализ выявил миссенс- c2155C>T, p.R719W мутацию в высоко консервативном ГТФаза-эффекторном домене Динамин-2 (кодируется геном DNМ2). Мутация ассоциирована с НСП в семье и поражает процесс эндоцитоза при экспрессии в HeLa культивируемых клетках. In-silico моделирование указало, что НСП-связанная динамин-2 мутация находится в высоко консервативном сигнализирующем элементе белка, тогда как мутации динамина-2, связанные с другими заболеваниями, расположены в стебле и РН доменах; p.R719W стр. R719W потенциально нарушает сборку динамина-2.

**Вывод.** Это первый отчет, связывающий мутации в динамин-2 с НСП фенотипом. Динамин-2 мутации ранее уже связывали с другими фенотипами, включая две формы Шарко-Мари-Тус, невропатия и центрально-ядерная миопатия. Эти поразительно разные патогенные эффекты могут зависеть от структурных отношений мутации. Осознание этой особой связи между НСП и c2155C>T, p.R719W мутации облегчит будущие исследования по отношению к лучшему пониманию биологических процессов в клетках, участвующих в этих частично перекрывающихся клинических синдромах.

## **Adult-onset autosomal dominant spastic paraplegia linked to a GTPase effector domain mutation of dynamin-2**

*Nyamkhisig Sambuughin<sup>1</sup>, Lev G Goldfarb<sup>2</sup>, Vsevolod A Vladimirtsev<sup>3</sup>,  
Tatiana M Sivtseva<sup>3</sup>, Tatiana K Davydova, Vladimir L Osakovskiy, Al'bina P  
Danilova<sup>3</sup>, Raisa S Nikitina<sup>3</sup>, Neil M Renwick<sup>4</sup>, Fyodor A Platonov<sup>3</sup>, Camilo Toro<sup>5</sup>*

*<sup>1</sup> Consortium for Health and Military Performance, Uniformed Services  
University, Bethesda, USA*

*<sup>2</sup> National Institute of Neurological Disorder and Stoke, National Institute of  
Health, Bethesda, MD, USA*

*<sup>3</sup> Institute of Health, North-Eastern Federal University named after M.K.  
Ammosov, Yakutsk, Russia*

*<sup>4</sup> Department of Pathology and Molecular Medicine, Queen's University,  
Kingston, Canada*

*<sup>5</sup> National Human Genome Research Institute, Bethesda, Maryland, USA*

**Background:** Hereditary Spastic Paraplegia (HSP) represents a large group of clinically and genetically heterogeneous disorders linked to over 70

different loci and more than 60 recognized disease-causing genes. A heightened vulnerability to disruption of various cellular processes, inherent to the unique function and morphology of corticospinal neurons may account, at least in part, for genetic heterogeneity.

**Methods:** Whole exome sequencing was utilized to identify the candidate genetic variants in four-generation Siberian kindred that includes nine individuals showing clinical features of HSP. Segregation of candidate variants within the family yielded a disease-associated mutation. Functional as well as *in-silico* structural analyses confirmed the selected candidate variant to be causative.

**Results:** Nine known patients had young-adult onset of bilateral slowly progressive lower-limb spasticity, weakness and hyperreflexia progressing over two-to-three decades to wheel-chair dependency. In the advanced stage of the disease, some patients also had distal wasting of lower leg muscles, *pes cavus*, mildly decreased vibratory sense in the ankles, and urinary urgency along with electrophysiological evidence of a mild distal motor/sensory axonopathy. Molecular analyses uncovered a missense c2155C > T, p.R719W mutation in the highly conserved GTP-effector domain of dynamin 2 (DNM2). The mutant DNM2 co-segregated with HSP and affected endocytosis when expressed in HeLa cells. *In-silico* modeling indicated that this HSP-associated dynamin 2 mutation is located in a highly conserved bundle-signaling element of the protein while dynamin 2 mutations associated with other disorders are located in the stalk and PH domains; p.R719W potentially disrupts dynamin 2 assembly.

**Conclusion:** This is the first report linking a mutation in dynamin 2 to a HSP phenotype. Dynamin 2 mutations have previously been associated with other phenotypes including two forms of Charcot-Marie-Tooth neuropathy and centronuclear myopathy. These strikingly different pathogenic effects may depend on structural relationships the mutations disrupt. Awareness of this distinct association between HSP and c2155C>T, p.R719W mutation will facilitate ascertainment of additional DNM2 HSP families and will direct future research toward better understanding of cell biological processes involved in these partly overlapping clinical syndromes.

## **Алгоритм диагностики болезни Шарко-Мари-Тута**

*Гурьева П.И.*

*УНЛ «Геномная медицина» Клиники МИ СВФУ, г. Якутск, Россия*

Болезнь Шарко-Мари-Тута (ШМТ) — обширная группа генетически гетерогенных заболеваний периферических нервов, характеризующихся симптомами прогрессирующей полиневропатии с преимущественным поражением мышц дистальных отделов конечностей. Распространенность ШМТ на территории Республики Саха (Якутия) составляет 11,8 на 100 тыс. населения с накоплением в Абыйском (40,7 на 100 тыс. населения), Нюрбинском (47,6 на 100 тыс. населения) и Усть-Алданском (40,7 на 100 тыс. населения) улусах.

Медико-генетическое консультирование при ШМТ имеет сложности ввиду выраженной генетической гетерогенности заболевания при достаточно схожем фенотипе. Часто больные несвоевременно обращаются за медицинской помощью. В связи с этим необходимо детальное обследование всех членов семьи из отягощенных семей.

По алгоритму диагностики данного заболевания, рекомендованному на 53-м международном семинаре Европейского нейромышечного центра, которого придерживаются во всем мире до настоящего времени, ЭНМГ необходимо проводить всем больным с подозрением на ШМТ с обязательным исследованием СПИ по срединному нерву. ЭНМГ позволяет уточнить тип полиневропатии (демиелинизирующий, аксональный, промежуточные), помогает в дифференциальной диагностике заболевания, позволяет сузить круг для поиска возможных причинных генов ШМТ, т.к. молекулярно-генетическая диагностика является дорогостоящим исследованием.

В Республике Саха (Якутия) на сегодняшний день проводится исследование только одной причинной мутации ШМТ (дупликация на 17-й хромосоме в гене *PMP22*), хотя известно, что данное заболевание вызывают мутации более чем в 30 генах. Как показано в результате проведенного нами исследования, у 61,9% больных молекулярно-генетическая диагностика ШМТ не идентифицировала мутацию гена *PMP22*, что требует внедрения методов ДНК-типирования и других генетических мутаций, ответственных за развитие ШМТ в Республике Саха (Якутия).

Большинство больных являются жителями районов республики

(61,9%), где нет возможности проведения ЭНМГ из-за отсутствия специалистов и оборудования. Отдаленность улусов, где проживают больные и их родственники, снижает эффективность медико-генетического консультирования. Становится очевидной необходимость совершенствования методов диагностики ШМТ для оказания целенаправленной медицинской помощи рассматриваемой категории больных в республике.

Учитывая выявленные проблемы, для улучшения оказания лечебно-диагностической помощи населению Республики Саха (Якутия), страдающему ШМТ, необходимо использование комплекса современных диагностических мероприятий, включая обязательное проведение стимуляционной ЭНМГ всем больным и расширение возможности ДНК-диагностики с внедрением высокотехнологичных методик, таких как секвенирование генома с целью детекции.

На основе проведенного исследования нами модифицирован алгоритм ранней диагностики ШМТ 1-го типа, включающий в себя обязательное обследование родственников пробанда, осмотр специалистов (генетик, нейрогенетик, окулист, ортопед, кардиолог), клинико-генеалогический анализ, стимуляционную ЭНМГ с исследованием СПИ по срединному нерву и молекулярно-генетический анализ с учетом информативности микросателлитных маркеров *D17S2218*, *D17S2223*, *D17S2229*. Маркер *D17S2223* можно использовать в качестве дополнительного.

Ниже представлен модифицированный нами алгоритм ранней диагностики ШМТ 1-го типа в Республике Саха (Якутия), рисунок 1.

Таким образом, отличие предлагаемого алгоритма от ранее существующего заключается в том, что данный алгоритм включает ДНК-диагностику методом фрагментного анализа на ШМТ 1А типа с учетом информативности маркеров *D17S2218*, *D17S2223*, *D17S2229*.



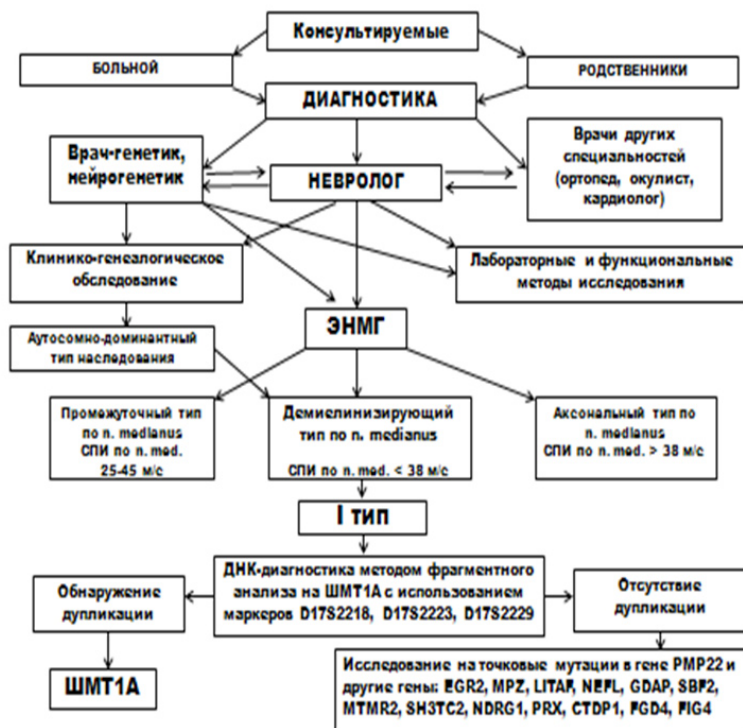


Рисунок 1 — Алгоритм диагностики болезни Шарко-Мари-Тута I типа

## Diagnostic algorithm of the Charcot-Marie-Tooth disease

*P.I. Guryeva*

*Laboratory of Genome Medicine, Clinics of Medical Institute,  
 North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia*

The Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) — a large group of genetically heterogeneous diseases of the peripheral nerves, which are characterized by progressive symptoms of polyneuropathy, mainly affecting the distal extremities

muscles. The prevalence of CMT in the Republic of Sakha (Yakutia) is 11,8 per 100 thousand. Population with the accumulation in Abyisky (204,5 per 100 thousand population), Nyurbinsky (47,6 per 100 thousand population) and Ust-Aldan (40,7 100 thousand population) region.

Medical and genetic counseling at the CMT has difficulty due to severe genetic heterogeneity of the disease in quite similar phenotype. Often patients are not timely seek medical help. In this regard, it is necessary a detailed examination of all of the family members affected families. According to diagnostic algorithm of the disease, recommended to the 53rd International Seminar of the European neuromuscular centers that apply to all over the world to date, EMG should be carried out in all patients with suspected CMT with obligatory nerve conduction study along the median nerve. EMG allows you to specify the type of polyneuropathy (demyelinating, axonal, intermediate), help in the differential diagnosis of the disease, allowing narrow down the search for the potential causative genes CMT. The molecular genetic diagnosis is expensive research.

In the Republic of Sakha (Yakutia) today conducted a study of only one causal CMT mutations (duplications on chromosome 17 in the *PMP22* gene), although it is known that this disease is caused by mutations in more than 30 genes. As shown in the result of our study, 61,9% of patients at the molecular genetic diagnosis of CMT is not identified *PMP22* gene mutation, which requires the introduction of DNA-typing techniques, and other genetic mutations responsible for the development of CMT in the Republic of Sakha (Yakutia). Most patients are residents of the regions of the republic (61,9%), where there is no possibility of EMG due to lack of expertise and equipment. Distance of the region, home patients and their families, reduces the effectiveness of medical and genetic counseling. It becomes evident the need to improve methods for diagnosis of CMT to provide targeted health care this category of patients in the country.

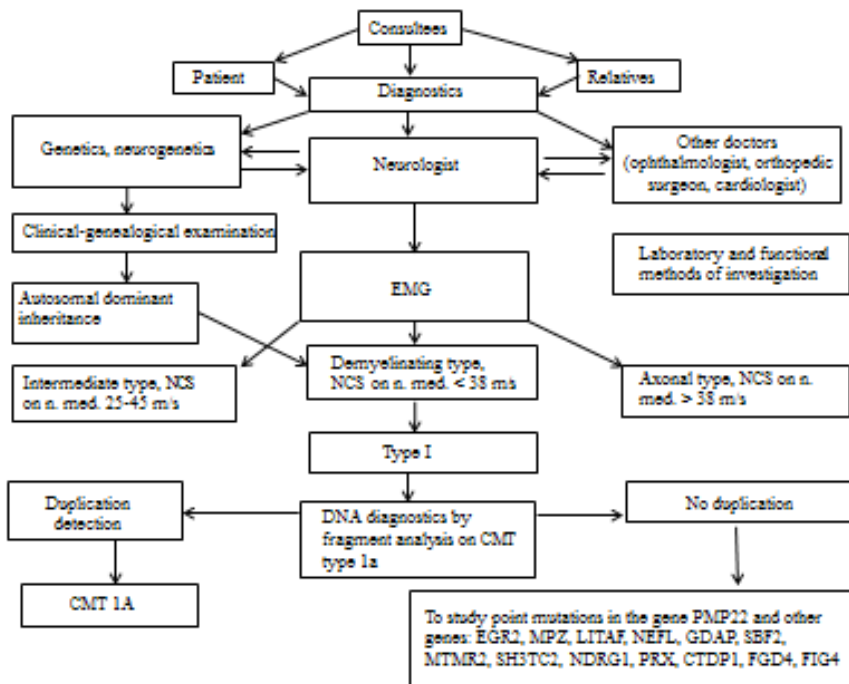
Considering the identified problems in order to improve the provision of the Republic of Sakha medical diagnostic assistance to the population (Yakutia), suffering from CMT, you need to use a complex of modern diagnostic measures, including with obligatory EMG all patients and the expansion possibilities of DNA diagnostics with the introduction of high-tech methods such as genome sequencing in the detection.

Based on the research we modified the algorithm of early diagnosis of CMT type 1, which includes obligatory testing of the proband relatives, inspection

specialist (genetics, neurogenetics, ophthalmologist, orthopedic surgeon, cardiologist), clinical and genealogical analysis, EMG with nerve conduction study the median nerve and molecular genetic analysis based on information content of microsatellite markers *D17S2218*, *D17S2223*, *D17S2229*.

The following is the modified algorithm we early diagnosis of CMT type 1 in the Republic of Sakha (Yakutia), see Figure 1.

Thus, unlike the proposed algorithm of the previously existing it is that this algorithm includes DNA diagnostics by fragment analysis on CMT 1A type with regard to information content of the markers *D17S2218*, *D17S2223*, *D17S2229*.



## Электрофизиологическая оценка периферической нервной системы у больных спиноцеребеллярной атаксией 1

<sup>1</sup>Яковлева Н.В., <sup>2,3</sup>Конникова Э.Э., <sup>2</sup>Николаева Т.Я., <sup>1</sup>Платонов Ф.А.

<sup>1</sup>НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

<sup>2</sup>Кафедра неврологии и психиатрии МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

<sup>3</sup>Лаборатория нейрпсихофизиологических исследований Клиники МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

Спиноцеребеллярная атаксия 1 типа (СЦА1) — это одна из форм аутосомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксий (АДСЦА), относящихся к полиглутаминовым заболеваниям, представляющих собой большую группу прогрессирующих нейродегенераций при которых динамическая мутация затрагивает многокопийные тандемные повторы (CAG)<sub>n</sub> (цитозин-аденин-гуанин) в трансформируемой области гена (С.Н. Иллариошкин, 2003; Paulson, 1999). Общемировые оценки распространенности аутосомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксий, к группе которых относится СЦА1, составляют 0,3-7,0 случаев на 100 тыс. населения (*vandeWarrenburgetal., 2002; Matilla-Duenasetal., 2006; В.Н. Горбунова и др., 2002*). О численности больных наследственной мозжечковой атаксией в Якутии предположительно можно судить, начиная с 1970-х годов, когда заболевание было выделено от клинических форм виллоуэского энцефаломиелимита. Для населения Якутии характерна высокая частота встречаемости наследственных мозжечковых атаксий, среди которых наиболее представленной является спиноцеребеллярная атаксия 1 типа. Высокая распространенность заболевания (38,6 на 100 тыс. якутов по сравнению 1-2 на 100 тыс. в мировом населении) в Якутии была оценена как «сибирский очаг» накопления заболевания, крупнейший в мире. Районы высокого накопления СЦА1 — Абыйский и Усть-Алданский улусы Якутии — характеризуются однородным национальным составом, высоким уровнем рождаемости и низким уровнем миграций (*Ф.А. Платонов, 2003*). Начало заболевания при СЦА1 — наблюдается обычно на 3-4 десятилетия жизни. Если симптомы появляются раньше — до 20 лет, заболевание протекает с более высоким полиморфизмом. В случаях очень раннего начала (до 13 лет) болезнь отличается более тяжелым течением

и быстрым прогрессированием. Клинические проявления СЦА1 включают в себя сочетание нарастающих расстройств координации движений с признаками мультисистемного поражения головного и спинного мозга (С.Н. Иллариошкин и др., 2002). При прогрессировании СЦА1 в течение нескольких лет появляются нарушение речи, трудности при глотании и когнитивные нарушения. В некоторых случаях у больных выявляются признаки мотонейронального поражения и периферической невропатии со слабостью в конечностях, атрофиями мышц, утратой сухожильных рефлексов, снижением чувствительности, которые у больных наступают в различные сроки от начала заболевания и значительно ухудшает качество жизни пациентов. Однако, поражение периферической нервной системы (ПНС) у больных СЦА1 изучены недостаточно.

**Цель.** Выявить особенности электрофизиологической характеристики периферической нервной системы у носителей мутантного гена СЦА1 на разных стадиях нейродегенеративного процесса.

**Материалы и методы.** Проведен анализ клинико-электрофизиологических характеристик у 22 больных с генетически подтвержденной СЦА1. Всего осмотрено 14 женщин и 7 мужчин. Средний возраст у женщин составил 44,7 (11,7) лет, у мужчин — 48 (11,3). Все обследованные больные принадлежали якутской популяции. Неврологический осмотр больных с оценкой степени выраженности атаксии проведен по Международной совместной Рейтинговой шкале атаксий (ICARS) (Комитет Всемирной федерации неврологии, 1997). Шкала оценивалась по 100-балльной системе с 19 пунктами и 4 подшкалами: нарушения позы (равновесия) и походки, кинетические функции (атаксии конечностей), речевые (дизартрии) и глазодвигательные нарушения (0 баллов — нет атаксии, 100 баллов — тяжелая атаксия). Электронейромиографические исследования проведены с помощью аппарата Нейро-МВП-микро фирмы «Нейрософт» (Россия). Регистрировали показатели скорости распространения возбуждения (СРВ) по моторным волокнам срединного, локтевого нервов одной верхней конечности и малоберцового, большеберцового нервов одной нижней конечности на дистальных и проксимальных участках. СРВ по сенсорным волокнам исследовали антидромным методом по волокнам срединного и локтевого нервов одной верхней конечности на дистальных участках, F-волны по моторным волокнам срединного и локтевого нерва одной верхней конечности и по моторным волокнам большеберцового и малоберцового нерва одной нижней

конечности. Для оценки электрофизиологических характеристик периферических нервов анализировали следующие параметры: резидуальная латентность, амплитуда М-ответа, амплитуда сенсорного ответа, СРВ по моторным и сенсорным волокнам. Для выявления косвенных признаков мотонейронального поражения оценивали параметры F-волн: наличие гигантских волн и повторных волн.

**Результаты.** По результатам клинического исследования с оценкой степени выраженности атаксии по Международной совместной Рейтинговой шкале атаксий больные СЦА1 были распределены на три подгруппы в зависимости от количества набранных ими баллов. В I группу вошли 9 пациентов (40,9%), набравшие от 1 до 10 баллов (атаксия легкой степени), II группу — 6 пациентов (27,3%), от 11 до 30 баллов (умеренная атаксия), III группу — 7 больных (31,8%), от 31 до 100 баллов (выраженная атаксия). По результатам анализа, проведенного стимуляционной электронейромиографией, дистальная латентность по моторным и сенсорным волокнам исследованных нервов у всех больных СЦА1 была в пределах нормы. СРВ по моторным и сенсорным волокнам нервов верхних и нижних конечностей у большинства пациентов имели нормальные значения. Значимых различий показателей СРВ в трех клинических группах не было выявлено. Отмечено снижение амплитуды М-ответа по моторным волокнам срединного нерва легкой степени у 2 больных (8,69%) и малоберцового нерва умеренной степени у 8 больных (34,78%). Амплитуда сенсорного ответа по волокнам срединного нерва была снижена у 7 пациентов (31,8%), локтевого нерва у 11 больных (50%). Достоверных различий частоты встречаемости данных нарушений в клинических группах с различной степенью выраженности атаксии не выявлено. При оценке параметров F-волн выявлены гигантские волны: в I группе — 2 случая (11,1%), во II группе — 5 случаев (27,8%), III группе — 11 случаев (61,1%). Повторные волны были зарегистрированы в I группе у 6 больных (20%), во II группе у 8 (26,7%), в III группе у 16 пациентов (53,3%).

**Выводы.** В Республике Саха (Якутия) впервые проведены исследования электрофизиологической характеристики ПНС у больных СЦА1. По данным стимуляционной электронейромиографии, были выявлены признаки аксональной моторной невропатии, которая регистрировалась преимущественно в нижних конечностях. Отмечены также признаки аксональной сенсорной невропатии верхних конечностей вне зависимости от степени выраженности клинических проявлений атаксии. При исследо-

вании F-волны по нервам верхних и нижних конечностей выявлены косвенные признаки мотонейронального нейродегенеративного процесса, которая четко коррелирует со степенью выраженности клинических проявлений атаксии. Таким образом, регистрация патологических паттернов в виде гигантских волн и повторных волн при исследовании F-волны у больных СЦА1 с легкой и умеренной степенью атаксии дает клиницистам определенную информацию для более глубокого понимания степени выраженности нейродегенерации и прогнозирования развития вторичных клинических проявлений при этом заболевании. Данное исследование показало, что электрофизиологические исследования могут способствовать ранней диагностике поражений ПНС у носителей мутации СЦА1 и оказать существенную помощь при проведении медико-социальной экспертизы и определении группы инвалидности.

## **Electrophysiological evaluation of the peripheral nervous system in patients with spinocerebellar ataxia 1**

*<sup>1</sup>Yakovleva N.V., <sup>2,3</sup>Konnikova E.E., <sup>2</sup>Nikolaeva T.Y., <sup>1</sup>Platonov F.A.*

*<sup>1</sup> Research Institute of Health of NEFU M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia*

*<sup>2</sup>Department of Neurology and Psychiatry of Medical Institute NEFU,  
Yakutsk, Russia*

*<sup>3</sup> Laboratory of neuropsychophysiology Research Clinic of Medical Institute  
NEFU, Yakutsk, Russia*

Spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) — is a form of autosomal dominant spinocerebellar ataxia (ADSCA) relating to the polyglutamine diseases, representing a large group of progressive neurodegeneration in which the dynamic mutation affecting multicopy tandem repeats (CAG) (cytosine-adenine-guanine) in the transformed region of the gene (SN Illarioshkin, 2003; Paulson, 1999). Worldwide estimates of the prevalence of autosomal dominant spinocerebellar ataxia, to the group which SCA1 applies constitute 0,3-7,0 cases per 100 thousand population (*van de Warrenburg et al., 2002; Matilla-Duenasetal., 2006; VN Gorbunova et al., 2002*). The number of patients with hereditary cerebellar ataxia in Yakutia can be evaluated since the 1970s, when the disease has been allocated from the clinical forms of Viliuisk encephalomyelitis. The population of Yakutia is characterized by high incidence of inherited cerebellar ataxia, among which the most common is

a spinocerebellar ataxia of type 1. The high prevalence of the disease (38.6 per 100 thousand yakuts compared to 1-2 per 100 thousand of the world population) in Yakutia has been rated as «Siberian center» the largest in the world center of accumulation of the disease. Areas of high accumulation of SCA1 — Abyisky and Ust-Aldan area of Yakutia — are characterized by a homogeneous ethnic composition, high birth rates and low levels of migration (*FA Platonov, 2003*). The disease SCA1 usually begins in the 3rd-4th decade of life. If the symptoms appear earlier — before the age of 20, the disease has a higher polymorphism. In cases of very early onset (before 13 years) the disease is characterized by more severe and rapid progression. Clinical manifestations of SCA1 include the increasing disorders of coordination with signs of multisystem involvement of the brain and spinal cord (*SN Illarioshkin et al., 2002*). With the progression of SCA1 impaired speech, difficulty in swallowing and cognitive impairments appear in a few years. In some cases, patients revealed signs of motoneuron lesions and peripheral neuropathy with weakness in the limbs, muscle atrophy, loss of tendon reflexes, decreased sensitivity occur in patients at different times from the onset of the disease and significantly impair the quality of patient's life. However, the peripheral nervous system impairments (PNS) in patients with SCA 1 are not well studied.

**Objective:** To identify the features of the electrophysiological characteristics of the peripheral nervous system in carriers of the mutant gene SCA1 at different stages of a neurodegenerative process.

**Materials and Methods:** The analysis of the clinical and electrophysiological characteristics of 22 patients with genetically confirmed SCA1 was made. 14 women and 7 men were examined. The average age of women — 44,7 (11,7), for men — 48 (11,3)). All the examined patients belonged to the Yakut population. Neurological examination of patients with the assessment of the severity of ataxia was performed with the use of the International Co-operative Ataxia Rating Scale (ICARS) (*Committee of the World Federation of Neurology, 1997*). The scale is scored out of 100 with 19 items and 4 subscales of postural and gait disturbances, kinetic function (limb ataxia), speech disorders (dysarthria), and oculomotor disorders (0 points — no ataxia, 100 points — severe ataxia). Electroneuromyographic research was conducted with the help of Neuro-MVP-Micro device of company «Neurosoft» (Russia). The compound muscle action potential (CMAP) of the median, ulnar nerve of one upper limb and peroneal, tibial nerve of one lower limb distal and proximal



portions were recorded. Sensory nerve action potential (SNAP) was investigated by antidromic method for the fibers of the median and ulnar nerves of one upper limb distal portions, F-waves on the motor fibers of the median and ulnar nerve of one upper limb and motor fibers of the tibial and peroneal nerve of one of the lower limb. To evaluate electrophysiological peripheral nerve characteristics the following parameters were analyzed: residual latency, CMAP amplitude, SNAP amplitude, CMAP and SNAP were analyzed. To detect indirect signs of motoneuronal lesions parameters F-waves: the presence of giant waves and repeated waves were evaluated.

**Results:** According to the results of clinical studies assessing the severity of ataxia on the International Cooperative ataxias rating scale the patients with SCA1 were divided into three groups depending on the number of points scored by them. In the I group there were 9 patients (40.9%), scored from 1 to 10 points (mild ataxia), in the II group — 6 patients (27.3%), from 11 to 30 points (moderate ataxia), in the III group — 7 patients (31.8%), from 31 to 100 points (severe ataxia). CMAP and SNAP of the upper and lower limbs, most patients had normal values. No significant differences in CMAP and SNAP in three clinical groups have been identified. It was noted decrease in the CMAP amplitude of the median nerve of mild degree in 2 patients (8.69%) and the peroneal nerve of moderate degree in 8 patients (34.78%). The SNAP amplitude of the median nerve decreased in 7 patients (31.8%), of the ulnar nerve in 11 patients (50%). No significant differences in the incidence of these disorders in the clinical groups with varying degrees of severity of ataxia were revealed. Evaluating the parameters F-wave we revealed giant waves in groups: I — 2 cases (11.1%), II — 5 cases (27.8%), III — 11 cases (61.1%). Repeated waves were recorded in groups: I — 6 patients (20%), II — 8 patients (26.7%), III — 16 patients (53.3%).

**Conclusions:** In the Republic of Sakha (Yakutia) for the first time we studied the electrophysiological characteristics PNS in the patients with SCA1. According to electroneuromyography stimulation there were detected signs of axonal motor neuropathy, which was recorded mainly in the lower limbs. There were also revealed signs of axonal sensory neuropathy of the upper limbs, regardless of the severity of the clinical manifestations of ataxia. In the study of F-wave on the nerves of the upper and lower limbs we revealed indirect signs of motoneuronal neurodegenerative processes that distinctly correlate with the severity of clinical manifestations of ataxia. Thus, registration of pathological patterns in the form of giant waves and repeated

waves at F-wave study in patients with SCA1 with mild to moderate ataxia provides clinicians with specific information for a better understanding of the severity of neurodegenerative processes and forecasting the development of secondary clinical manifestation in this disease. This study showed that the electrophysiological studies may contribute to the early diagnosis of PNS lesions in mutation carriers SCA1 and provide substantial help with the medical and social expertise and the definition of disability.

### **Особенности пренатального медико-генетического консультирования при поздне манифестирующих наследственных заболеваниях в Республике Саха (Якутия)**

*Сидорова О.Г.<sup>1</sup>, Кононова С.К.<sup>1</sup>, Платонов Ф.А.<sup>2</sup>, Федорова С.А.<sup>3</sup>, Хуснутдинова Э.К.<sup>4</sup>, Ижевская В.Л.<sup>5</sup>*

<sup>1</sup>*« Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»,  
Якутск okssi66@mail.ru*

<sup>2</sup>*НИИ здоровья Северо-Восточного федерального университета,  
Якутск*

<sup>3</sup>*Северо-Восточный федеральный университет, Якутск*

<sup>4</sup>*Институт биохимии и генетики УНЦ РАН, Уфа*

<sup>5</sup>*Медико-генетический научный центр, Москва*

Высокая распространенность поздне манифестирующих нервно-мышечных моногенных заболеваний в Якутии — спиноцеребеллярная атаксия I типа (СЦА I), частота 38,6:100 000 (Платонов 2004) и миотоническая дистрофия (МД), частота 21,3: 100 000 (Сухомясова 2005) — ставит вопрос о необходимости первичной пренатальной профилактики. Цель исследования — определить потребность в пренатальной диагностике (ПД) и выделить особенности пренатального медико-генетического консультирования при поздне манифестирующих моногенных заболеваниях.

Всего обследовано 68 (48 с СЦА I типа и 20 — МД) беременных женщин из отягощенных семей. В 26 случаях (54%) с СЦА I и в 15 (75%) с МД проведено пренатальное ДНК- тестирование. Из 12 женщин 10(83%) с положительным пренатальным ДНК-тестом по СЦА I, приняли решение о прерывании беременности. Из 7 женщин с положительным ДНК-тестом по МД, решение о прерывании беременности приняли 5 (71%), в 2 случаях родились дети с врожденной формой МД. Использовался фе-

номенологический интерпретационный подход исследования, преимущественно в виде опроса, беседы (*Lindseth, 2004*).

Одной из основных причин отказа от проведения ПД на СЦА I является внутренняя неподготовленность к предиктивному ДНК-тестированию в период беременности, поскольку существует высокая психологическая напряженность из-за необходимости одновременного ДНК-тестирования матери и плода. Выявлено, что предварительно проведенное генетическое тестирование женщины и осознание ею генетического статуса по носительству мутации СЦАI на момент консультации чаще служит поводом для согласия на пренатальное ДНК-тестирование.

Беременные с МД имели клинические проявления болезни и, практически во всех случаях, сопровождалась близкими родственниками или опекунами.

Преимущественно категорический отказ прерывания беременности, при положительном ДНК-тесте, выразили при консультировании молодые первородящие. Процент обращения при повторной беременности у женщин с МД был существенно выше, чем у женщин с СЦАI.

Таким образом, на итоги пренатальной медико-генетической консультации при поздне манифестирующих наследственных заболеваниях влияет множество различных клинических, организационных, социальных, семейных факторов. Немаловажную роль при этом играет информированность и личностная ориентированность пациента на пренатальную диагностику.

## **Features of Prenatal Genetic Counseling at Last Onset Hereditary Diseases in the Republic Sakha (Yakutia)**

*Sidorova O.G.<sup>1</sup>, Kononova S.K.<sup>1</sup>, Platonov F.A.<sup>2</sup>, Fedorova S.A.<sup>3</sup>,  
Khusnutdinova E.K.<sup>4</sup>, Izhevskaya V.L.<sup>5</sup>*

<sup>1</sup> «Yakut Scientific Center of complex medical problems», Yakutsk

<sup>2</sup> «Institute of Health» of the North-Eastern Federal University, Yakutsk

<sup>3</sup> North — Eastern Federal University, Yakutsk

<sup>4</sup> Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Science Centre, Ufa

<sup>5</sup> «Medical Genetics Research Center», Moscow

High prevalence of the late manifesting neuromuscular monogenic diseases in Yakutia, spinocerebellar ataxia type I (SCA1), frequency 38.6 100 000 (Platonov,

2004) and myotonic dystrophy (MD), the frequency 21.3 100 000 (Sukhomyasova, 2005), raises the question of the need for primary prenatal prevention.

**The purpose** of research is to determine the need for prenatal diagnosis (PD) and highlight the features of prenatal genetic counseling at the late manifesting monogenic diseases. 68 (48 with type I SCA and 20 with MD) pregnant women from burdened families were studied. In 26 cases (54%) with type I SCA and 15 (75%) with MD we conducted prenatal DNA testing. From 12 women 10 of them (83%) with a positive prenatal DNA test on SCA I took a decision on pregnancy termination. From 7 women with a positive DNA test on MD 5 of them (71%) took the decision on abortion, in 2 cases children were born with a congenital form of MD. We used the phenomenological interpretative approach of research, mainly in the form of an interview and conversation (*Lindseth, 2004*).

One of the main reasons for not carrying out PD on type I SCA is an internal lack of preparedness for predictive DNA testing during pregnancy, since there is a high psychological tension due to the need to simultaneous DNA testing of mother and fetus. It was found that the pre-genetic testing of a woman and her awareness of the genetic status of the type I SCA mutation carriage at the time of consultation often served as a pretext for consent to prenatal DNA testing.

The pregnant with MD had clinical manifestations of the disease and, in almost all the cases, were accompanied by close relatives or guardians.

Predominantly young primiparas, with a positive DNA test, at counseling categorically refused of abortion. Percentage of addressing at the re-pregnancy in women with MD was significantly higher than in women with SCA I.

Thus, a number of different clinical, organizational, social and family factors affects on the results of prenatal medical and genetic counseling at the late manifesting hereditary diseases. Personal awareness and patient's focus on prenatal diagnosis plays an important role.

## **Нарушения социальных контактов у больных спиноцереbellлярной атаксией 1 типа**

*Неустроева Т.С., Платонов Ф.А., Тихонов Д.Г., Максимова С.С.*

*Научно-исследовательский институт здоровья Северо-Восточного  
федерального университета им. М. К.Аммосова*

Спиноцереbellлярная атаксия 1 типа (СЦА1) — прогрессирующая наследственно-доминантная дегенерация мозжечка, его проводящих путей,

моста и каудальных ядер черепно-мозговых нервов продолговатого мозга, редко встречающаяся в России, странах СНГ. Якутский очаг СЦА1 — крупный в мире. Развитие СЦА1 связано с экспансией tandemных три-нуклеотидных СAG повторов, кодируемых мутацией короткого плеча 6-й хромосомы, вызывающее синтез и накопление аномального белка Атаксин1. От локализации и накопления его зависит начало болезни и её клиника (нарушение речи — дизартрия и глотания — дисфагия, координации движения, проявляющееся как «пьяная походка», «неловкости и дрожания рук», расстройство движения глаз и дыхания и др.). В доступной литературе сведений о круге общения, помощи соседей таким больным нет сведений. В данном фрагменте описаны результаты выяснения у больных СЦА1 числа близких, внимания к ним людей и уровень оказания помощи соседями в целях установления их социальных контактов. Установленные данные об особенностях коммуникации с окружением, способности привлечь к себе внимание и получить помощь соседей у больных СЦА1 представляют интерес для специалистов, планирующих оказание медицинской помощи, выясняющих необходимость медико-социальных услуг.

Нами проведено анкетирование с выездом в места жительства 39 больных СЦА1 с генетически верифицированным диагнозом. Определение круга лиц (родственников, соседей, друзей и т.д.) и оценка их уровня внимания к нуждам больных производились по шкале Осло. Полученные данные подвергнуты статистической обработке с использованием пакета Программ SPSS 22.

Среди исследованных больных СЦА1 82,1% составили уроженцы — жители малых сел с количеством жителей до 400 человек. 15,4% больных живут в райцентрах, 2,5% в городах. Половое соотношение 0,95:1,0, возраст больных колебался от 18 до 69, в среднем  $46,7 \pm 2,0$  лет. Отмечено, что первые нарушения коммуникации начинают проявляться с самых ранних стадий проявления заболевания. Так, больные прекращают занятие спортом и танцами в возрасте  $31,4 \pm 2,7$  лет (в период между 12 до 34 лет), что совпадает с появлением первых симптомов «скованности» и «медлительности». Согласно полученным данным 12,9% больных не имеют близких и родственников. Имеют близких: 15,4% — 1-2; 20,5% — 3, 51,3% — от 5 и более. Следует отметить, что 12,9% больным их окружение не уделяло никакого внимания, «недостаточно уделяли внимание» — 7,7%, 2,6% «не знали» как ответить, 48,7% «получали от людей внимание в не-

которой степени», «очень сильно» уделяли внимание — 28,2%. При этом 5,1% больных СЦА1 помощь от соседей добивались «с очень большим трудом», «с трудом» добивались помощи от соседей — 15,4%, помощь соседей считали «возможной» — 28,2%, «легко» её получали — 30,8%, а «очень легко» получали помощь соседей — 20,5% больных СЦА1.

Корреляционный анализ изученных признаков показал наличие положительной связи между числом близких и людей, оказывающих внимание больным СЦА1 ( $r=+ 0,676$  при  $P = 0,001$ ), а также между числом близких и получающими помощь соседей ( $r=+ 0,495$  при  $P = 0,05$  по Спирману). Данное обстоятельство показывает, что уровень социальной поддержки больных со спиноцеребеллярной атаксией 1 типа прямо пропорционально количеству лиц, составляющих их близкое окружение. Нами выявлено, что между числом близких людей и количеством патологических САГ повторов у больных существует обратная корреляционная связь ( $r= - 0,415$  при  $P = 0,05$  по Спирману). Такая связь существует между частотой патологических САГ повторов и числом людей, обращающих к ним внимание ( $r = - 0,522$  при  $P = 0,001$ ). Выявлена статистически достоверная обратная корреляционная связь количества САГ патологических повторов и возрастом начала нарушения речи ( $r= - 0,68$  при  $P = 0,05$  по Спирману). Нарушение речи приводит к сложностям общения и установления контактов с окружающими. К факторам, осложняющим общение больных с окружающими людьми, являются развитие у них нарушений психоневрологического состояния (трудность сосредоточиться, установленная у  $69,2\pm 0,8\%$ , тревожность у  $58,5\pm 0,8\%$ , депрессивное состояние у  $53,7\pm 0,8\%$ ). Сужение круга общения с близкими, потеря внимания людей и помощи соседей иллюстрируют нарушение социальных контактов и коммуникации больных СЦА1 соответственны выраженности у них частоты САГ повторов. Так, развитие клинической картины СЦА1 в зависимости от тяжести мутации, создало не только физические, но и социально-психологические проблемы, требующие оказание медицинской коррекции и медико-социальной помощи, как ранее сообщали (2015), получение которой осложнялось проживанием больных СЦА1 в отдаленных селах.

Установленные нами данные указывают на особенности возникновения коммуникативных нарушений у больных СЦА1, создающие в молодом возрасте необходимость в медико-социальном поддержании и долю нуждающихся в них. В этой группе остро нуждающихся относятся боль-

ные СЦА1, не имеющие или имеющие всего 1-2 человека, образуют их круг близких. Жаль, что таким больным СЦА1 не уделяется или мало уделяется внимание как больным «не получающим» или «с большим трудом» добывающимся помощи соседей. Данную группу следует считать группой риска №1, остро нуждающейся в первоочередном оказании медицинской и социальной помощи. Ко второй группе риска следует причислить больных СЦА1, имеющих 3 и более близких. К третьей группе риска следует отнести больных, имеющих 6 и более близких. Такой дифференцированный подход к решению проблем здоровья и социальных проблем больных СЦА1 ускорит и упорядочит работу с ними специалистов социальной службы, в том числе процесс определения больных СЦА1 в интернаты и дома инвалидов.

*Работа выполнена в рамках темы: «Разработка методов вторичной профилактики полиглутаминовых нейрогенеративных болезней при различных уровнях экспансии мутантных генов» Государственного задания №181742/2014 Министерства образования и науки РФ по проектной части в сфере научной деятельности, номер государственной регистрации 114 091 840046.*

## **The disorders of social contacts of patients with spinocerebellary ataxia 1 type**

*Neustroeva T.S., Platonov F.A., Tikhonov D.G., Maksimova S.S.*

*Health Research Institute, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University*

Spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) — progressive hereditary dominant cerebellar degeneration, its pathways, the pons of brain, caudal nucleus of cranial nerves of the medulla oblongata, rarely found in Russia, Middle Asian countries. Yakut center of SCA1 is largest in the worlds. Development of SCA1 is associated with the expansion of tandem trinucleotide CAG repeats, encoded by a mutation of the short arm of chromosome 6 number, causing the synthesis and accumulation of abnormal protein Ataxin1. From the location, it depends on the accumulation start disease and clinic (impaired speech — dysarthria, dyscoordination of movement, dysphagia — lost ability even to swallow liquids or not drinking water, «awkwardness and shake hands» and others symptoms). In the available literature data on social circle, the help of

neighbors such patients is not. This excerpt describes the results determine the number of patients with SCA1 close, attention to them people and neighbors for assistance in order to establish contacts of patients with SCA1 and support neighbors. The established data communication features with similar opportunities to attract attention and get help neighbors SCA1 patients are of interest to professionals planning to provide medical care that revealed the need for medical-social services.

To achieve the goals and objectives conducted an additional survey method Oslo 39 patients with SCA1 verified DNA was diagnosed and confirmed by neurological methods. Among selected patients further refined the history of disease, found the number of relatives, people's attention and evaluation help of neighbors on a scale of Oslo with departure in the space residence patients. The statistical data processing calculated with using the method SPSS 22.

Most the patients was born (82,1% they) in the small villages of Yakut Republic (have to 400 people). Of these, 15.4% live in regional centers, 2.5% in the city. Sex ratio of patients with SCA1 was 0.95: 1.0, age 18 to 69 (mean  $46,7 \pm 2, 0$ ) years. The CAG repeated was  $37,1 \pm 3,67$  (the normal is 35) — ill data of the SCA1. The beginning of SCA1 was the stop dancing of lessons and sports of patients, who had it CAG repeats at the period from 12 to 34 ( $31,4 \pm 2,7$ ) years. This period was the beginning discoordination as of movement, as of talk of patients with SCA1. It period was the beginning of disorder communication of patient with SCA1. Therefore Oslo method specified proportion of patients, who had not the relation (or intimate person) was 12.9%, had 1-2 relation -15.4%, had 3 it-20.5%, between 5 and more its -51.3 %. The proportion of patients with SCA1, who not try to get attention of the people -12.9%», who not try to get enough attention» — 7.7%, «did not know», how to answer- 2.6%, 48.7% of patients «got to some extent attention of the people», 28.2% of patients with SCA1 try to get «very much» attention of the people. At the same time 5.1% of patients with SCA sought after help from a neighbors «with great difficulty», and «sought after help from a neighbors «with difficult» -15.4%, aid was considered «possible» — 28.2%, it received «easy» — 30.8%, and it received «very easy» — 20.5% of patients with SCA1.

This is a positive correlation between the number of relation (families) and the number of the people, who to took a attention to patients with SCA1 ( $r = + 0,676$  with  $P = 0,001$ ), as well as between the number of relation (friends) and who got help a neighbors ( $r = + 0,495$  with  $P = 0, 05$  Spearman).It is the



indicated sign the communication with relation and around peoples and the possible link the inner circle and data social support of patients with SCA1. Then thee presence inverse correlation between the number of the relation (friends) and frequency of pathological CAG repeats of patients with SCA1 ( $r = -0,415$  with  $P = 0,05$  Spearman), and between the frequency of pathological CAG repeats and the people's attention to them ( $r = -0,522$  with  $P = 0,001$ ) at present a positive correlation between the number of families and people's attention to patient with SCA1 and the possibly to get a help from neighbors should be explained by the fact that the higher the frequency of pathological CAG repeats, the more speech disorders of patients with SCA1 ( $r = 0,68$  at  $P = 0.05$  Spearman). Thus the complexity of communication of patients with SCA1 between with the level of mutation, respectively with changed of mind of patients with SCA1 (hard to concentrate at  $69,2 \pm 0,856\%$ , anxiety  $58,5 \pm 0,78\%$ , depression  $53,7 \pm 0,778\%$ ). Above the set match of the patients SCA1 narrowing circle of communication, the loss of people's attention and help neighbors illustrate the loss of social contacts of patients with SCA1. Accordingly, the expression frequency of CAG repeats, respectively mutation clinical picture SCA1 and creates not only physical but also social and psychological problems requiring medical correction and medical-social service, as previously reported (2015), the obtain it complicated living patients with SCA1 in not much north villages.

Installed above data indicate a particular occurrence of disorders in social communication (contact) of young patients with SCA1. The need for health and social service is acute problem of patient, who without or with only 1-2 relation or friend. It is a pity that such patients SCA1 are not paid or paid little attention of the peoples as «not receiving» or «very difficult» to seek the help of neighbors. The risk group should be regarded as the group 1 is in very need of priority of medical aid or the health and social service. The second risk group should be ranked SCA1 patients with 3 or more relation or friends. The third risk group includes patients with 6 or more relation or friends. Such a differentiated approach to addressing the health and social problems of patients with SCA1 rebuke and streamline work with them social service professionals, including the process of defining them in orphanages and homes for the disabled.

*This work is part of the execution of the project part of the State task №181742/2014 of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, State registration number 114 091 840046 titled as:»Development*

*of methods for secondary prevention of polyglutamineneurodestructive diseases at different levels of CAG expansions of recurrent mutant genes».*

## **Исследование когнитивных вызванных потенциалов Р300 у пациентов с болезнью Паркинсона**

*Таппахов А.А., Далбараева А.П., Конникова Э.Э., Николаева Т.Я.*

*Медицинский институт СВФУ, Якутск, Россия*

Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое заболевание, связанное с дегенерацией дофамин-продуцирующих клеток среднего мозга и проявляющееся двигательными симптомами в виде гипокинезии в сочетании с тремором покоя, ригидностью и/или постуральной неустойчивостью, а также широким спектром немоторных проявлений. Одними из ведущих немоторных проявлений болезни являются когнитивные расстройства подкорково-коркового характера, которые проявляются замедленностью мышления (брадифренией), повышенным рассеиванием внимания и снижением спонтанной речевой активности.

Когнитивные вызванные потенциалы используются для объективной оценки познавательных процессов с середины XX века.

С середины XX века для объективной оценки познавательных процессов используется методика регистрации когнитивных вызванных процессов, которые отражают процессы обработки информации на уровне высшей интеграции в процессе принятия решения, осознания, счета и других мыслительных процессов. Наиболее широкое практическое и научное признание получил анализ волны Р300. Показано, что изменения Р300 могут указывать на доклиническую стадию нарушений когнитивных функций. Однако исследований, посвященных оценке когнитивных ВП у пациентов с БП, ограниченное количество, причем большинство из них проведены в конце прошлого века.

**Цель исследования:** оценка когнитивных нарушений при БП методом регистрации когнитивных вызванных потенциалов Р300.

**Материалы и методы исследования.** Исследованием охвачено 2 группы лиц: 9 пациентов с установленным диагнозом БП без деменции и 9 клинически здоровых лиц. Все лица, включенные в исследование, были правшами. Для оценки когнитивных функций использовалась методика

запоминания 10 слов по Лурия и тест на устойчивость внимания при помощи таблиц Шульте.

Исследование когнитивных ВП выполнялось на 8-канальном электроэнцефалографе с функцией исследования вызванных потенциалов «Нейро-МВП-8» («Нейрософт», г. Иваново, Россия). Для выделения ответа использовалась подача через наушники бинаурально случайных слуховых стимулов: незначимых (с частотой тона 1000 Гц и вероятностью появления 80%) и значимых (с частотой тона 2000 Гц и вероятностью появления 20%). Интенсивность тона составляла 75 дБ, межстимульный интервал — 1 сек. Для выделения когнитивного потенциала P300 пациенту давалась инструкция провести счет количества значимых (высоко-тональных) стимулов.

Статистическая обработка количественных данных проводилась с использованием параметрических методов, результаты представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее,  $m$  — стандартное отклонение. Для сравнения двух независимых групп использовался непарный **t-критерий** Стьюдента. Сравнение двух групп качественных данных проводилось с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Критический уровень значимости тестов определен при  $p \leq 0,05$ . Обработка данных проводилась с использованием IBMSPSSStatistics 22 (использование на основании договора №2037-08/14 от 14.08.2014).

**Результаты исследования.** Первую группу составили 9 пациентов с установленным диагнозом БП в возрасте от 59 до 76 лет (средний возраст  $65,4 \pm 6,2$  лет), из них 4 мужчины и 5 женщин. Продолжительность болезни составила от 0,5 до 10 лет (в среднем  $4,3 \pm 1,3$  года). Вторую группу составили 9 клинически здоровых лиц в возрасте от 50 до 75 лет (средний возраст  $62,6 \pm 8,7$  года), из них 4 женщины и 5 мужчин. Статистически значимых различий по гендерному признаку ( $\chi^2=0,22$ ;  $p=0,64$ ) и по возрасту ( $t=-0,53$ ;  $p=0,61$ ) среди исследуемых групп не было выявлено.

Оценка устойчивости внимания при помощи таблицы Шульте выявила, что среднее время, требуемое для построения последователи из 25 чисел, составило  $60,9 \pm 21,4$  сек у пациентов с БП против  $50,44 \pm 20,63$  сек у лиц контрольной группы, однако статистически значимого различия не было выявлено ( $t=-1,06$ ;  $p=0,31$ ). **Усредненные результаты тестов на запоминание 10 слов** (тест Лурия) были несколько лучше у лиц контрольной группы ( $5,11 \pm 1,83$  слов против  $4,89 \pm 2,03$ ), статистически значимое различие также не было обнаружено ( $t=0,24$ ;  $p=0,81$ ).

Исследование когнитивных ВП показало, что средняя латентность волны P300 в основной группе была статистически значимо выше ( $376,11 \pm 87,4$  мс), чем в группе контроля ( $269,44 \pm 49,52$  мс),  $t = -3,19$ ,  $p = 0,006$ . Средняя амплитуда P300 в основной группе была равна  $7,22 \pm 6,48$  мкВ, а в контрольной группе —  $6,11 \pm 4,14$  мкВ, статистически значимого различия не было выявлено ( $t = -0,43$ ;  $p = 0,67$ ).

**Выводы.** Результаты исследования показывают, что пациенты с БП без клинически значимого ухудшения нейропсихологических параметров демонстрируют увеличение латентности P300, что вероятно свидетельствует о процессах замедления мышления (брадифрени). Необходимо провести клиничко-нейропсихофизиологическое исследование на большей группе пациентов для оценки достоверности выявленных результатов. Методика исследования когнитивных ВП P300 перспективна для дальнейшего изучения с целью выявления лиц с доклинической стадией когнитивных расстройств, а также для оценки познавательных функций на фоне нейротропной терапии.

## **Cognitive evoked potentials P300 in patients with Parkinson's disease**

*Tappakhov A.A., Dalbaraeva A.P., Konnikova E.E., Nikolaeva T.Ya*

*Medical Institute at NEFU, Yakutsk, Russia*

Parkinson's disease (PD) is a chronic disease associated with the degeneration of dopamine-producing cells of the midbrain and characterized by motor symptoms such as hypokinesia, rest tremor, muscular rigidity and postural instability and a wide spectrum of non-motor symptoms. One of the main non-motor symptoms of the disease are subcortical-cortical cognitive disorders, which manifest slow thinking (bradyphrenia), increased dispersion of attention and reduction of spontaneous speech activity.

Cognitive evoked potentials are used for objective assessment of cognitive processes from the middle the XX century. The method represents information processing at the highest level of integration in the decision-making process, awareness, numeracy and other cognitive functions. The most extensive practical and scientific applications received analysis of P300 wave. It is shown that the P300 changes may indicate a preclinical stage of cognitive impairment.

However, studies evaluating cognitive evoked potentials in patients with PD, a limited number, and most of them carried out at the end of the last century.

**The aim of study** is the evaluation of cognitive impairment in PD by detecting cognitive evoked potentials P300.

**Materials and methods.** The study covered two groups of persons: 9 patients with an established diagnosis of PD without dementia, and 9 healthy subjects. All persons included in the study, were right-handed. Methods Luria (memorizing 10 words), and test to determine the stability of attention with Schulte tables have been used for the screening assessment of cognitive functions. Cognitive evoked potentials study was performed on 8-channel electromyography with function for the assessment of evoked potentials «Neuro-MVP-8» («Neurosoft», Ivanovo, Russia). To isolate the evoked potential, we used random binaural auditory stimuli through headphones: insignificant (tone frequency of 1.000 Hz, the probability of occurrence — 80%), and significant (tone frequency of 2.000 Hz, the probability of occurrence — 20%). Patients carried out count of the number of significant incentives to extract cognitive evoked potentials.

Statistical analysis of quantitative data was performed using parametric methods. Results are presented as  $M \pm m$ , where  $M$  — mean,  $m$  — standard deviation. Unpaired Student's t-test was used for comparison of two independent groups. Comparing the two groups nominal data was performed using Pearson  $\chi^2$ -test. The critical level of significance tests defined for  $p \leq 0,05$ . Data processing was performed using IBM SPSS Statistics 22 (use on the basis of an agreement №2037-08/14, 14<sup>th</sup> August 2014).

**Results of study.** The first group consisted of 9 patients with an established diagnosis of PD in age from 59 to 76 years (mean age  $65.4 \pm 6.2$  years), including 4 males and 5 females. Disease duration ranged from 0.5 to 10 years (mean age  $4.3 \pm 1.3$  years). The second group consisted of 9 healthy subjects aged 50 to 75 years (mean age  $62.6 \pm 8.7$  years), including 4 women and 5 men. Statistically significant differences by gender ( $\chi^2 = 0.22$ ;  $p = 0.64$ ) and age ( $t = -0.53$ ;  $p = 0.61$ ) among the study groups were not identified.

Assessment of attention stability with Schulte tables revealed that the average time required for the construction of the followers of the 25 numbers was  $60.9 \pm 21.4$  seconds in PD patients versus  $50.44 \pm 20.63$  seconds in the control group, but significant difference was not observed ( $t = -1.06$ ;  $p = 0.31$ ). The average results of tests to memorize 10 words (Luria test) were

somewhat better in the control group ( $5.11 \pm 1.83$  words against  $4.89 \pm 2.03$ ), but statistically significant difference was also not found ( $t = 0.24$ ;  $p = 0.81$ ).

The study of cognitive evoked potentials showed that the average latency of P300 wave was significantly higher in the main group ( $376.11 \pm 87.4$  ms) than in the control group ( $269.44 \pm 49.52$  ms),  $t = -3.19$ ,  $p = 0.006$ . The average amplitude of P300 wave in the main group was  $7.22 \pm 6.48$  mV, in the control group —  $6.11 \pm 4.14$  mV, statistically significant difference was not observed ( $t = -0.43$ ;  $p = 0.67$ ).

**Conclusions.** The study results show that patients with PD without any clinically significant deterioration in neuropsychological parameters show an increase in latency of P300, which is probably indicative of slow thinking processes (bradyphrenia). It is necessary to carry out clinical, neuropsychological and physiological research on a larger group of patients to evaluate the reliability of the detected results. Assessment of cognitive evoked potentials P300 is promising for further study to identify individuals with preclinical stage of cognitive disorders, and to assess the cognitive functions after neurotrophic therapy.

## **Дистония в рамках нейродегенеративных заболеваний (паркинсонизма, спиноцеребеллярной атаксии)**

<sup>1</sup>Алексеева А.Д., <sup>2</sup>Татпахов А.А., <sup>2</sup>Яковлева Н.В., <sup>1</sup>Черных Ю.Е.,  
<sup>2</sup>Давыдова Т.К., <sup>2</sup>Оконешникова Л.Т., <sup>1</sup>Платонов Ф.А., <sup>2</sup>Николаева Т.Я.

<sup>1</sup>Республиканская больница №2 — Центр экстренной медицинской помощи, Якутск, Россия

<sup>2</sup>Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

**Дистония** — это двигательное расстройство, характеризующееся стойкими или нерегулярными мышечными сокращениями, обуславливающими появление патологических, как правило повторяющихся, движений и/или патологических поз, нарушающих определенные действия в вовлеченных областях тела.

Помимо изолированных форм дистонии в практике врача-невролога могут встречаться пациенты с дистониями в рамках нейродегенеративных заболеваний, а также с дистонией-плюс. При этом произвольные мышечные сокращения могут сочетаться с различными двигательными

феноменами, такими как миоклонии, паркинсонизм, атаксия, хореоатетоз и т.д. Так, мышечная дистония может сопровождать широкий спектр нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, гепатоцеребральная дегенерация, спиноцеребеллярные атаксии, нейродегенерации с накоплением железа в мозге и т.д. При дистонии-плюс характерно сочетание дистонического синдрома с миоклониями и паркинсонизмом. Это в основном заболевания с определенными нейрохимическими нарушениями без признаков первичной нейродегенерации (дофаминчувствительная дистония, миоклонус-дистония, дистония-паркинсонизм с ранним началом, аутосомно-рецессивная дистония-паркинсонизм). Существенный вклад в установлении достоверного диагноза данных заболеваний вносит генетическое исследование.

**Цель тезиса** — акцентировать внимание врачей-неврологов на возможное сочетание мышечных дистоний с различными двигательными расстройствами на приеме атаксии и паркинсонизма.

#### **Клинический пример №1 (дистония в рамках СЦА 1 типа)**

Больная П., 1984 г.р. В 2013 году установлен и в последующем генетически подтвержден диагноз СЦА 1 типа. У данной больной прослеживается четкая наследственная отягощенность по отцовской линии, болеют отец и брат. Первыми клиническими проявлениями заболевания в 2013 году было незначительное пошатывание при ходьбе, затем постепенно присоединились легкая дизартрия (но все слова понятны), преходящий нистагм, неловкость в руках. В 2014 году присоединилось дрожание в руках, походка и речь оставались на том же уровне. С июля 2015 года стала отмечать мышечные стягивания в шее, насильственный поворот головы влево с легким наклоном подбородком вперед. В сентябре 2015 года получила инъекции ботулинотоксина типа А в мышцы шеи, после чего через месяц отмечала полный регресс тортиколлиса. Таким образом, у данной пациентки имела место мышечная дистония в рамках нейродегенеративного заболевания — СЦА 1 типа.

#### **Клинический пример №2 (дистония-паркинсонизм)**

Больная Т., 1961 г.р. С детства беспокоят непостоянные редкие непроизвольные движения в правых конечностях, чему особого внимания не придавала. В 2009 году стала замечать непроизвольные мышечные стягивания в правой руке, а также стягивания в мышцах-сгибателях правой ноги, которые насильственно приводили голень к бедру, сгибая ногу в коленном суставе. Отмечалось также насильственное сокращение мышц

брюшного пресса, что заставляло наклонять торс вперед с поворотом вправо. В 2010 году к имеющимся симптомам присоединилось смешанное дрожание рук (постурально-кинетический и в покое); движения стали скудными, замедленными, лицо стало приобретать маскообразный характер, изменилась речь (стала тихой, монотонной). Прошла РКТ головного мозга, по результатам которой выявлены признаки дисциркуляторной энцефалопатии. Выставлен диагноз болезнь Паркинсона, назначены противопаркинсонические препараты. На фоне лечения леводопой / бенсеразидом отмечалась положительная динамика в виде снижения дрожания, скованности и стягиваний. К нам пациентка обратилась в 2015 году. Удалось выяснить, что у тети по материнской линии наблюдался тремор конечностей, однако обследование по данному поводу не проходила. В неврологическом статусе обращает внимание гипомимия, гипофония, гипертонус в конечностях по экстрапирамидному типу, умеренная олигобрадикинезия, больше в правых конечностях, смешанный среднеамплитудный среднеразмашистый тремор, больше в правых конечностях, преимущественно в покое; ахейрокинез, камптокормия, синдром «пизанской башни» с наклоном влево, дистония правой руки и ноги, мышц брюшного пресса справа. Установлен диагноз: дистония-паркинсонизм, вероятно, наследственная форма, с правосторонней гемидистонией с вовлечением мышц руки, брюшного пресса, ноги, с акинетико-ригидно-дрожательным синдромом. В лечении скорректирована доза препаратов леводопы, добавлен центральный холинолитик (биперден), а также рекомендована ботулинотерапия.

**Заключение.** Таким образом, наряду с первичной дистонией в клинической практике могут встречаться пациенты с вторичными и третичными формами мышечных дистоний. В диагностике необходим тщательный опрос анамнеза, поскольку пациенты могут не предъявлять активных жалоб на наличие того или иного двигательного нарушения, особенно в отдаленном периоде заболевания. Значительное улучшение диагностики с установлением достоверного диагноза возможно при внедрении генетического метода исследования данных заболеваний и тесного сотрудничества невролога и нейрогенетика.



## **Dystonia in neurodegenerative disorders (parkinsonism, spinocerebellar ataxia)**

*<sup>1</sup>Alexeeva A.D., <sup>2</sup>Tappakhov A.A., <sup>2</sup>Yakovleva N.V., <sup>1</sup>Chernikh Yu.E., <sup>2</sup>Davydova T.K., <sup>2</sup>Okoneshnikova L.T., <sup>1</sup>Platonov F.A., <sup>2</sup>Nikolaeva T.Ya*

*<sup>1</sup>Republican hospital 2 — The center of emergency medical care, Yakutsk, Russia*

*<sup>2</sup>M.K. Ammosov North-Eastern federal University, Yakutsk, Russia*

**Introduction.** Dystonia is a movement disorder characterized by persistent or irregular muscle contractions that contribute to the appearance of abnormal, usually repetitive, motion, and / or abnormal postures that violate certain activities in affected areas of the body.

Apart from isolated forms of dystonia in the practice of a neurologist may occur patients with dystonia in neurodegenerative diseases and patients with dystonia-plus. In these disorders involuntary muscle contractions can be combined with a variety of motor phenomena such as myoclonus, parkinsonism, ataxia, choreoathetosis, etc. Thus, dystonia can accompany a wide range of neurodegenerative diseases such as Huntington's disease, Parkinson's disease, hepatolenticular degeneration, spinocerebellar ataxia, neurodegeneration with brain iron accumulation. Dystonia-plus characterized by a combination of dystonic syndrome with myoclonus and parkinsonism. This is mainly diseases with specific neurochemical disorders without signs of primary neurodegeneration (dopa-responsive dystonia, myoclonus-dystonia, early-onset dystonia-parkinsonism, autosomal recessive dystonia-parkinsonism). A significant contribution to the establishment of a definite diagnosis makes genetic study of these diseases.

**The aim of the article** is to focus attention of a neurologist for a possible combination of dystonia with a variety of movement disorders: spinocerebellar ataxia 1 type and parkinsonism.

### **Clinical case 1: dystonia in spinocerebellar ataxia 1 type**

Patient P., woman, born in 1984. In 2013 diagnosis spinocerebellar ataxia type 1 installed and later genetically confirmed. In this patient there is a clear family history on his father's side, father and brother are ill. The first clinical signs of the disease was slight staggering when walking, then gradually joined easy dysarthria (but the words are clear), transient nystagmus, awkward in his hands. In 2014 joined tremor in hands, gait and speech remained at the same

level. In July 2015 began to celebrate the muscle contractions in the neck, violent head turn to the left with a slight bow of the chin forward. In September 2015 she received injections of botulinum toxin type A in the muscles of the neck, and then a month later noted complete regression of torticollus. Thus, this patient had a muscular dystonia in the neurodegenerative disease — spinocerebellar ataxia type 1.

### **Clinical case 2: dystonia-parkinsonism**

Patient T., woman, born in 1961. Since childhood she notes fickle rare involuntary movements of the right limbs, which did not give much attention. In 2009, she began to notice involuntary muscle contraction in his right hand, as well as the contraction in the flexor muscles of the right leg. Movement became pretentious. It was also noted the involuntary contraction of the abdominal muscles. In 2010 mixed hand tremor joined (postural-kinetic and at rest); movements became scarce, slower, his face was masklike, changed a speech (became silent, monotonous). She took a brain computer tomography, the results of which revealed signs of vascular encephalopathy. The diagnosis of Parkinson's disease was made, appointed antiparkinsonian drugs. The treatment with levodopa / benserazide leads to positive dynamics: decreasing of tremor, stiffness, and contraction.

We met with the patient in 2015. We found that maternal aunt there was a tremor of limbs, but on this occasion did not pass medical examination. In neurological status: hypomimia, hypophonia, extrapyramidal hypertonus on muscles, oligobradikinesia, more in the right extremities, mixed tremor (postural-kinetic and in the rest), acheria, captocormia, «leading tower» syndrome, dystonia in the right extremities, abdominal muscles.

The diagnosis dystonia-parkinsonism, probably hereditary form, with right hemidystonia involving the muscles of the hand, abdominals, legs, with akinetic-rigid-tremor syndrome was made. In the treatment of levodopa dose adjusted, added central anticholinergic (biperden) and recommended botulinum toxin injection.

**Conclusion.** Thus, along with the primary dystonia in clinical practice may occur, patients with secondary and tertiary forms of muscle dystonia. The diagnosis requires a thorough survey of history, because patients cannot make the active complaints for the presence of a musculoskeletal disorder, especially in the late period of the disease. Significant improvement in diagnosis with the establishment of a definite diagnosis is possible in the implementation of the

method of genetic studies of these diseases and the close cooperation of the neurologist and neurogenetics.

## **Мультифокальная лейкоэнцефалопатия — как проявление нейроСПИДа**

*Васильева Н.А.<sup>1,3</sup>, Оконешникова Л.Т.<sup>1</sup>, Николаева Т.Я.<sup>2</sup>, Блахова А.Н.<sup>1</sup>, Ожегов П.С.<sup>2</sup>*

*ГБУ РС(Я) «Республиканская больница №2 — ЦЭМП»<sup>1</sup>  
Медицинский институт СВФУ им. М.К.Аммосова,<sup>2</sup>*

*Лаборатория нейropsychofизиологических исследований, Клиника МИ,  
СВФУ им М.К.Аммосова<sup>3</sup>*

**Актуальность.** Общее число россиян, инфицированных ВИЧ, в Российской Федерации (РФ) на конец 2015 г. достигло более 1 млн человек. А Республика Саха (Якутия) по распространенности ВИЧ инфекции занимает 3 место на Дальнем Востоке. По данным Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД, официально в 2014 г. зарегистрировано 1500 ВИЧ-инфицированных в 25 районах республики, из них граждане РФ — 1144 человек, иностранные граждане — 170 человек, прибывшие для проживания с установленным диагнозом — 186 человек.

Поражения нервной системы при СПИДе разнообразны. И выявление их на ранних стадиях заболевания определяют актуальность данной проблемы.

Собственное клиническое наблюдение.

Пациентка поступила в неврологическое отделение ГБУ РС(Я) «Республиканская больница №2 — Центр экстренной медицинской помощи» в декабре мес. 2015 г. с жалобами на отсутствие движений в правой руке, слабость в правой ноге, неустойчивость при ходьбе.

**Из анамнеза заболевания.** В сентябре 2015 г. стало беспокоить головокружение, неустойчивость при ходьбе, постепенно начала слабеть правая рука. Обратилась к неврологу поликлиники. Врач выставила предварительный диагноз: Посттравматическая энцефалопатия. Состояние после перенесенного ОНМК? Проведена РКТ головного мозга, заключение: КТ-картина ишемического инсульта в бассейне левой СМА в 3 стадии (более 21 дня). В стационаре участковой больницы получила

сосудистое лечение без эффекта. Состояние постепенно ухудшилось в виде появления слабости в правой ноге. В декабре мес. на МРТ головного мозга с контрастированием были выявлены очаги демиелинизации.

**Из анамнеза жизни.** Пациентка родилась в г. Якутске в семье из 3 детей старшим ребенком. Росла и развивалась соответственно возрасту. Имеет среднее специальное образование. На момент госпитализации нигде не работает. Перенесенные заболевания: гепатит С (с 19 лет), гонорея в 23 года, простой герпес, травмы головы с потерей сознания неоднократно. Родной брат пациентки страдал синдромом Дауна, умер в 10-летнем возрасте.

Пациентка умышленно скрывала факт наличия ВИЧ инфекции, хотя состояла на «Д» учете в СПИД — центре г. Якутска.

**Объективно.** Общее состояние тяжелое. Нормостеническое телосложение. Температура тела в пределах нормы. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледноватые. Дыхание в легких проводится по всем полям, жестковатое, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД=120/80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме.

Пациентка ориентирована в себе, в месте и во времени правильно. Неврологический статус: запахи различает. Глазные щели равные. Объем движений глазных яблок немного ограничен в стороны и вверх, нистагма нет. Конвергенция ослаблена OS. Тригеминальные точки болезненные по 1 в. с обеих сторон, чувствительность на лице сохранена. Менее выражена правая носогубная складка. Язык чуть вправо, спокойный. POA: хоботковый рефлекс (+), с. М.-Радовичи (+) D=S.

Тонус мышц конечностей повышен D>S. **Правосторонний гемипарез** более выраженный в руке: сила в руке проксимально 0 б, сгибает руку в локтевом суставе с силой до 4,0 б, в кисти до 3,0-3,5 б, разгибательные движения до 2,0 б, сила в ноге снижена до 4,0 б, ограничение разгибательных движений в стопе. Сухожильные и периостальные рефлексy с рук D оживлены, карпорадиальные с флексорным компонентом, коленные D высокие, S — тормозные, ахилловы absD=S. Брюшные, подошвенные рефлексy снижены, D=S. Флексорные кистевые (++) . Координаторные пробы выполняет — ПНП слева удовлетворительно, КПП — хуже справа из-за пареза. В позе Ромберга чуть покачивается. Чувствительность: гемигипестезия в правой руке. РЗМ отр., с. Кернига 80 D>S. Функцию тазовых органов контролирует.

В отделении пациентка прошла дообследование. ИФА на ВИЧ положительный.

ИФА к вирусам семейства *Herpesviridae*: умеренное повышение титров иммуноглобулинов классов G и M к цитомегаловирусу и вирусу простого герпеса 2 тип. ИФА к хламидиям: повышение титра иммуноглобулинов класса G. По общему анализу крови была выявлена анемия легкой степени (RBC- $3.4 \cdot 10^{12}/L$ , HGB-104 г/л) небольшая тромбоцитопения ( $143 \cdot 10^9/L$ ) и ускорение СОЭ (43 мм/час). В биохимическом анализе крови и общем анализе мочи — без патологии. Показатели коагулограммы (МНО и АЧТВ) в пределах нормы. Трехкратно исследовалась кровь на Le-клетки — результат отрицательный. Зрительные вызванные потенциалы четких данных за демиелинизирующий процесс не выявили. По результатам проведенного МРТ головного мозга были выявлены множественные очаги демиелинизации размерами от 5 до 28 мм в субкортикальных отделах теменных долей, в белом веществе правой лобной доли, в стволе мозга с переходом на левую ножку мозжечка. При внутривенном контрастировании очагов избыточного накопления парапегмента не отмечалось. На электроэнцефалограмме были выявлены умеренные общемозговые нарушения корковой биоритмики регуляторного характера; снижение реактивности конвекситальной коры на афферентные раздражители. Отмечались также фокальные нарушения ритма в левых лобно-височных отделах.

В отделении пациентка была осмотрена окулистом, заключение: Ангиопатия сосудов сетины ОУ.

На основании жалоб, анамнеза болезни, эпиданамнеза, клинических проявлений, данных параклинических и иммунологического исследований был установлен клинический диагноз:

**Основной.** НейроСПИД. Мультифокальная лейкоэнцефалопатия с правосторонним гемипарезом более выраженным в руке, правосторонней гемигипестезией. Когнитивные нарушения.

**Сопутствующий.** Хронический холецистит. Деформированный желчный пузырь. Хламидийная инфекция. Ангиопатия сосудов сетины ОИ.

В отделении пациентка получила пульс-терапию метипреда, внутривенный курс сосудистой терапии. При выписке состояние пациентки с легкой положительной динамикой — появились движения в правой кисти, разгибательные движения в правой руке. Была направлена на дальнейшее долечивание в инфекционное отделение ЯГКБ.

**Заключение.** Таким образом, в свете роста заболеваемости ВИЧ инфекцией, при разнообразной клинической картине нейроспида, актуальным является ранняя диагностика и лечение.

## **Multifocal leukoencephalopathy — as a manifestation of neuroAIDS**

*Vasilyeva N.A.<sup>1,3</sup>, Okoneshnikova L.T.<sup>1</sup>, Nikolaeva T.Ya.<sup>2</sup>, Ylahova A.N.<sup>1</sup>, Ozhegov P.S.<sup>2</sup>,*

*«Republican Hospital №2 — EMCC»<sup>1</sup>*

*Medical Institute of North-Eastern Federal University,<sup>2</sup>*

*Laboratory of Neuropsychophysiological studies, Clinic of MI, NEFU<sup>3</sup>*

The total number of Russians infected with HIV in the Russian Federation (RF) at the end of 2015 reached more than 1 million people. And the Republic of Sakha (Yakutia) on the prevalence of HIV infection takes the 3rd place in the Far East. According to the «National Center for Prevention and Control of AIDS», officially registered in 2014 1500 HIV — infected people in 25 regions of the country, including the citizens of Russia — 1144 persons, foreign citizens — 170 people who came to live with a diagnosis — 186 human.

Proper clinical observation.

The patient was admitted to the neurological department of «Republican Hospital №2 — Emergency Medical Care Center» in December 2015, complaining of the lack of movement in her right hand, weakness in her right leg, unsteadiness when walking.

**Anamnesis morbi.** In September, 2015 began to worry dizziness, unsteadiness when walking, gradually began to weaken the right hand. I address to the neurologist clinic. The doctor put a preliminary diagnosis: Post-traumatic encephalopathy. Condition after suffering a stroke? Spend a brain CT, the conclusion: the CT picture of ischemic stroke in the basin of the left MCA in 3 stages (over 21 days). The hospital district hospital received treatment without vascular effect. Condition gradually worsened as the appearance of weakness in his right leg. In December month on brain MRI with contrast foci of demyelination were identified.

**Anamnesis vitae.** The patient was born in Yakutsk in a family of 3 children eldest child. It grew and developed according to their age. He has specialized secondary education. At the time of hospitalization was not working.

Postponed disease: hepatitis C (19 years old), gonorrhea at 23, herpes simplex, head trauma with loss of consciousness repeatedly. The brother of a patient suffering from Down's syndrome, died at the age of 10. The patient deliberately concealed the fact of HIV infection.

**Objectively:** Normosthenic body type. Body temperature within normal limits. Skin and visible mucous clean, pale. The breath in the lungs is carried out on all fields, harsh, no rales. Heart tones are muffled, rhythmic. AD=120/80 mm RT. St. Abdominal palpation soft, painless.

The patient is oriented in itself, at the place and time is correct. Neurological status: Smells distinguish. Eye slits equal. The volume of movements of the eyeballs a bit limited in the side and top, no nystagmus. Convergence weakened OS. Trigeminal painful point to 1 on both sides of the branches, the sensitivity of the face is preserved. Less pronounced right nasolabial fold. Language a little to the right, quiet. ROA (+)

The tone of the limbs elevated D>S. Right-sided hemiparesis more pronounced in his hand: the power in your hand proximally 0 b, bend the arm at the elbow with a force of up to 4.0 used in the brush to 3.0-3.5 b, extensor movements and 2.0 b, the strength in the leg reduced to 4.0 b, limiting extension movements in the foot. Reflexes with D animated hands, karporadialny with flexor component, knee high D, S — brake, Achilles abs D = S. The abdominal, plantar reflexes are reduced, D = S. Carpal flexor (++). Performs coordination tests — finger-nose test satisfactorily the left, knee-heel test — worse on the right due to paresis. In Romberg little unsteady. Sensitivity: hemihypesthesia in his right hand. symptom Kernig 80 D> S. The function of pelvic control.

In the neurology department, the patient underwent further examination. ELISA for HIV was positive. ELISA for the family viruses Herpes certain common characters: a moderate increase in titers of immunoglobulin classes G and M to cytomegalovirus and herpes simplex virus type 2. ELISA for chlamydia: the increase in titer of immunoglobulin G. According to the General analysis of blood was revealed a mild anemia (RBC- $3.4 \cdot 10^{12}/L$ , HGB-104 g/l) slight thrombocytopenia ( $143 \cdot 10^9/L$ ) and accelerated erythrocyte sedimentation rate (43 mm/hour). In the biochemical analysis of blood and the General analysis of urine — without a pathology. Coagulation (INR and APTT) within normal limits. Threefold was studied the blood on Le-cells — negative. Visual evoked potentials clear evidence for a demyelinating process is not revealed. According to the results of the MRI of the brain revealed multiple foci of demyelination sizes from 5 to 28 mm in subcortical divisions

of the parietal lobe, in white matter right frontal lobe, in the brain stem with the transition to the left leg of the cerebellum. With intravenous contrast enhancement foci of abnormal accumulation of paraplegmata were noted. On the electroencephalogram (EEG) revealed moderate cerebral cortical biorhythmic violations of a regulatory nature; convexities decrease the reactivity of the cortex to afferent stimuli. It was also observed focal arrhythmias in the left fronto-temporal divisions.

The patient was seen by the optometrist, conclusion: Angiopathy of the vessels of the retina OU. On the basis of complaints, anamnesis of illness, anamnesis, clinical symptoms, paraclinical data and immunological studies, was established clinical diagnosis:

**Main:** NeuroAIDS. Multifocal leukoencephalopathy with right-sided hemiparesis more pronounced in the hand, right hand hemihyphesthesia. Cognitive impairment.

**Concomitant** Chronic cholecystitis. Deformed gallbladder. Chlamydial infection. Angiopathy vessels of the retina OU. In the Department the patient received pulse therapy with metipred, intravenous course of vascular therapy. At discharge, the patient's condition with a slight positive dynamics — there were movements in the right hand, the extensor movement in his right hand. Was aimed at further follow-up care in the infectious diseases Department. **Conclusion.** Thus, in light of the increasing rate of HIV infection in diverse clinical picture of neurospine, it is important early diagnosis and treatment.

## **Использование высокоспецифического маркера в диагностике оптикомиелита Девика**

*Горохова Н.Ю., Николаева Т.Я., Оконешикова Л.Т.*

*ФГАОУ ВПО СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск, Россия  
ГБУ РС(Я) РБ№2 — ЦЭМП, г. Якутск, Россия*

Оптикомиелит (болезнь Девика) — воспалительное демиелинизирующее заболевание, характеризующееся селективным поражением зрительного нерва (острый и подострый неврит) и спинного мозга (обширный поперечный миелит). Впервые описан Гаультом (Gault) и Девиком (Devic) в 1894 г. и получил название «оптикомиелит Девика». В последнее десятилетие научные представления о болезни Девика существенно расширились. Болезнь Девика относится к редким заболеваниям, при



этом в литературе нет точных данных о заболеваемости и распространенности болезни Девика. На сегодняшний день сведения об эпидемиологии основываются на результатах отдельных исследований. В последние года отмечается неуклонный рост демиелинизирующих заболеваний, в частности среди коренного населения Республики Саха (Якутия). Впервые эпидемиологический анализ демиелинизирующих заболеваний в Якутии был проведен в 1984—1985 гг. Поповым В.С., тогда распространенность данной патологии была наименьшей по Сибири и Дальнему Востоку и составляла 2,1 случая на 100 тыс. населения. За период 1950—1985 гг. не было описано случаев заболевания у коренных народов Сибири и Дальнего Востока. Оптикомиелит (болезнь Девика) относится к тяжелым инвалидизирующим заболеваниям, затрагивающим лица трудоспособного возраста, нередко трудно диагностируемым, так как многие случаи болезни нередко ошибочно трактуются как рассеянный склероз, рецидивирующий поперечный миелит, рецидивирующий ретроульбарный неврит, оптикомиелит при различных системных заболеваниях. Некоторые авторы разделяют синдром Девика (как вариант РС) и собственно болезнь (морфологически и клинически отличную от РС). Другие считают это синонимами одного и того же заболевания. На данный момент, в связи с выделением специфического маркера (NMO-IgG), который не встречается при рассеянном склерозе, и особенностями течения, — оптикомиелит выделен в отдельную нозологическую единицу. Аквапорин 4 является трансмембранным водным каналом на который экспрессируется на базолатеральной мембране почечных канальцев и сосудах головного мозга и его оболочек. Аквапорин 4 является основным водным каналом в центральной нервной системе. Антитела к аквапорину являются высокоспецифичным маркером оптикомиелита, клиническая специфичность составляет 90-98%. Титр антител коррелирует с активностью заболевания, увеличение титра может указывать на обострение оптикомиелита.

В данной статье представлен типичный клинический случай оптикомиелита Девика, подтвержденный выявлением антител к аквапорину 4.

Пациентка Т.М., ж, саха, 36 лет.

Дебют заболевания со зрительных нарушений в 2009 г., без видимой причины появились выраженные боли в затылочной области, боли в глазах, боли при движениях глаз, затем пропало зрение на левый глаз, через некоторое время снизилось зрение на правый глаз, за медицинской помо-

щью не обращалась, восстановление неполное. Летом 2013 г. появились стягивания в грудной клетке, некоторая слабость в правой ноге, стягивания в правых конечностях, тазовые нарушения задолго до этого (точно сказать не может, на протяжении нескольких лет), полностью пропало зрение на правый глаз (видит только источник света, предметы не различает, (+) эффект от пульс-терапии метилпреднизолона в суммарной курсовой дозировке 5000 мг, 4 сеанса плазмафереза. Очередное ухудшение в ноябре 2013 г., появились стягивания — боли в шее, в неврологическом статусе: синдром Броун-Секара, на фоне лечения глюкокортикостероидной терапии восстановление неполное. Последнее ухудшение в апреле 2014 г., внезапно пропало зрение на левый глаз (правый глаз амавроз с 2009 г.), участилось мочеиспускание, вновь получала терапию глюкокортикостероидами, иммуномодулирующую терапию (Октагам), сеансы плазмафереза, была рекомендована цитостатическая терапия: постоянный прием азатиоприна в соответствующей дозировке, на сегодняшний день более обострений не было, по шкале инвалидизации EDSS 3-4 балла.

По данным МРТ головного мозга с в/в-контрастированием от 2014 года: исследование выполнено по программе: Headgeneral SE, TSE, TOF, TIRM с толщиной срезов 1, 4, 5 мм в аксиальной, сагиттальной и фронтальной проекциях с 3D реконструкцией виллизиева круга. Внутривенное контрастное усиление проводилось. Протокол описания: на серии томограмм получены изображения головного мозга, краниовертебрального перехода. Топография срединных структур мозга не изменена. В веществе мозга очаговые и дополнительные образования не выявлены. Мозолистое тело, гипоталамо-гипофизарная область, ножки мозга, четверохолмная пластинка, варолиев мост, продолговатый мозг и мозжечок без особенностей. Область мосто-мозжечковых углов без патологических изменений. Желудочковая система мозга не расширена и не деформирована. Конвекситальные субарахноидальные пространства и базальные цистерны мозга не расширены. Соотношения в краниовертебральном переходе не нарушены. На скрининговой МР-ангиографии виллизиева круга: признаки АВМ и аневризмы сосудов головного мозга не выявлены. На уровне исследования отмечается умеренное истончение правого зрительного нерва до 0,36 см. Левый зрительный нерв толщиной до 0,45 см. В структуре левого зрительного нерва определяется очаг накопления контраста протяженностью до 0,7 см.

МРТ шейного отдела спинного мозга с внутривенным контрастированием (гадовист) (от 2014 г.): обнаружены очаги демиелинизации на уровне С2-3-4 (протяженность 3,5 см) и Th1 (протяженность 1,3 см), Th3 (0,8 см), Th4 и ниже уровня исследования, поперечные размеры до 0,4 см, накопления контрастного вещества в определяемых очагах нет.

Через 3 месяца проведено МРТ шейного отдела с внутривенным контрастированием в динамике: ранее определяемые очаги демиелинизации уменьшились в размерах, на уровне С2-3-4 протяженность около 2,5 см (ранее 3,5 см), на уровне Th1 и Th4 не определяются. После введения контрастного вещества патологического накопления не выявлено.

Зрительно-вызванные потенциалы: исследование ВЗП методом шахматного паттерна выявляет повышение латентностей основных маркеров, что свидетельствует о выраженном процессе демиелинизации зрительных трактов;

ЦСЖ: нормальный состав;

(-) инфекции (ЦМВ, ВПГ, ВЭБ);

ИФА на ВИЧ отрицательно;

Маркеры гепатита (В, С) отрицательно;

СРБ, РФ, LE-клетки трехкратно: отрицательно;

Антитела к аквапорину 4: титр 1:80, что свидетельствует о положительном результате анализа.

Глазное дно: признаки полной атрофии зрительного нерва OD. Нисходящая субатрофия зрительного нерва OS.

Таким образом, имеющаяся у пациентки неврологическая симптоматика с поражением зрительных нервов и шейно-грудных сегментов спинного мозга, характерные имеющиеся изменения по МРТ шейного и грудного отделов спинного мозга, затрагивающие 3 сегмента и практически весь поперечник спинного мозга, данные зрительно-вызванных потенциалов, клиническое течение заболевания вполне можно думать об оптикомиелите Девика с рецидивирующим течением. Для подтверждения диагноза использован лабораторный тест, выявление титра антител к аквапорину 4, высокие титры которого свидетельствует об активности процесса. Использование данного лабораторного теста существенно улучшает диагностику этого труднокурабельного заболевания.

## Highly specific markers in the diagnosis of neuromyelitisoptica

*Gorokhova NY, Nikolayeva T.Y., Okoneshnikova LT*

*M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia  
Republican Hospital №2 Center for Emergency Medical Aid, Yakutsk, Russia*

Neuromyelitisoptica (Devic's disease) — an inflammatory demyelinating disease characterized by selective lesions of the optic nerve (acute and subacute neuritis) and the spinal cord (transverse myelitis extensive). First described Gault and Devic in 1894 and was named «Devic's disease». In the last decade, the scientific understanding of the Devic's disease substantially widened. Devic's disease is a rare disease, while in the literature there is no accurate data on the incidence and prevalence of Devic's disease. To date, information on the epidemiology based on the results of individual studies. In the past, there has been a steady increase in demyelinating diseases, particularly among the indigenous population of the Republic of Sakha (Yakutia). The first epidemiological analysis of demyelinating diseases in Yakutia was conducted in 1984-85h years. Popov VS, then the prevalence of this disease was lowest in Siberia and the Far East and was 2.1 cases per 100 thousand population. Between 1950-85gg.it has not been described in cases of indigenous peoples of Siberia and the Far East. Neuromyelitisoptica (Devic's disease) refers to severe disabling disease, affecting people of working age, it is often difficult to diagnose, as many cases of the disease are often erroneously treated as multiple sclerosis, relapsing transverse myelitis, recurrent optic neuritis, opticomyelitis in various systemic diseases. Some authors share Devic's syndrome (a variant of multiple sclerosis) and the actual disease (clinically and morphologically distinct from the multiple sclerosis). Others believe it is synonymous with the same disease. At this point, in connection with the allocation of a specific marker — anti-AQP4 antibody (NMO-IgG), which does not occur in multiple sclerosis, and the characteristics of the flow — optica isolated in separate nosological unit. It is a transmembrane aquaporin 4 water channel which is expressed on the basolateral membrane of the renal tubules and brain vessels and meninges. Aquaporin 4 water channel is the primary central nervous system. Antibodies to aquaporin 4 are highly specific marker neuromyelitisoptica, clinical specificity of 90-98%. Antibody titer correlated with disease activity, increased titer can indicate a worseningneuromyelitisoptica.This article presents a typical clinical case neuromyelitisoptica, confirmed the detection of anti-AQP4 antibody titres.

Case: patient T.M., women, Sakha nationality, 36 years old. The debut of the disease with visual impairment in 2009, for no apparent reason there were severe pain in the occipital region, pain in the eyes, pain when moving eyes, then lost sight in his left eye, after some time has decreased vision in the right eye, medical assistance is not addressed, the recovery incomplete. In the summer of 2013 there were contractions in the chest, some weakness in his right leg, the contraction in the right extremities, pelvic disorders long before (just can not say, for several years), completely lost vision in his right eye (see the only source of light, objects can not distinguish), positive effect of pulse therapy with methylprednisolone (course 5000mg), 4 sessions of plasmapheresis. Regular deterioration in November 2013, there were contractions, neck pain, neurological status: Brown-Sequard syndrome, during treatment with glucocorticosteroid therapy, the recovery is not complete. Last deterioration disease in April 2014, suddenly lost the vision in his left eye (right amaurosis eye since 2009.), the participation of urination, again received corticosteroids therapy, immunomodulatory therapy (Octagam), sessions of plasmapheresis, cytostatic therapy was recommended: regular reception of azathioprine in the corresponding dosage, today more exacerbations was not more, on a scale of disability in the EDSS score 3-4. According to the MRI of the brain with intravenous contrast from the 2014 study was carried out under the program: Head general SE, TSE, TOF, TIRM c thick sections 1, 4, 5 mm in the axial, sagittal and frontal projections with 3D reconstruction of the circle of Willis . Intravenous contrast enhancement was performed. Description Protocol: In a series of tomograms obtained images of the brain, craniovertebral transition. Topography of median brain structures are not changed. The focal brain matter and additional education are not revealed. The corpus callosum, the hypothalamic-pituitary region of the brain stem, pons, medulla and cerebellum without features. Area cerebellopontine angle without pathological changes. Ventricular system of the brain is not extended and not deformed. Convexital subarachnoid space of the brain and basal cisterns are not expanded. Relations in the transition craniovertebral not violated. On MR angiography screening circle of Willis: AVM signs and brain aneurysm is not detected. On the research level, there is a moderate thinning of the right optic nerve to 0.36 cm. The left optic nerve thickness of 0.45 cm. The structure of the left optic nerve is determined by the accumulation of the contrast focus length to 0.7 cm. MRI of the cervical spinal cord with intravenous contrast (Gadovist) (from 2014) found focus of demyelination in the S2-3-4 level (length 3.5 cm), and of Th1 (length 1,3sm), Th3 (0,8), Th4 and below the level of study, the transverse dimensions of up to 0,4 cm, contrast negative.

After 3 months, conducted cervical MRI with intravenous contrast in dynamics: the previously defined focus of demyelination decreased in size, at S2-3-4 length of about 2.5 cm (previously 3.5 cm) on Th1 and Th4 level is not defined. After the administration of contrast pathological accumulation is not revealed.

Visual-evoked potentials: a study by chess pattern reveals an increase latencies key markers, reflecting the severity of the process of demyelination of optic tracts;

Cerebrospinal fluid: normal composition;(-) Infections (CMV, HSV, EBV); ELISA HIV negative; Markers of hepatitis (B, C) is negative; Rheumatoid factor, lupus erythematodes cells: negative; NMO-IgG: titer of 1:80, which indicates a positive result of the analysis. Ocular fundus: signs of complete atrophy of the optic nerve dextra, subatrophy optic sinister.

Thus, the information available to the patient's neurological symptoms with lesions of the optic nerves and the cervical-thoracic spinal cord segments, typical existing changes on MRI of the cervical and thoracic spinal cord, affecting 3 segments, and almost the entire width of the spinal cord, clinic the disease is quite possible to think about neuromyelitisoptica. To confirm the diagnosis used laboratory test: detection of anti-AQP4 antibody, highly titres NMO-IgG which indicates the activity of the process. The use of this laboratory test significantly improves the diagnosis of this disease.

### **О необходимости открытия научной клиники для больных с дегенеративными заболеваниями нервной системы**

*Платонов Ф.А.*

*НИИ здоровья СВФУ им. М.К.Аммосова, г. Якутск, Россия*

Медико-социальный статус больных с заболеваниями нервной системы главным образом определяется степенью нарушений в двигательной сфере. Тяжесть клинических проявлений наиболее распространенных в Якутии моногенных и мультифакториальных болезней нервной системы человека в большей степени определяется выраженностью нарушения моторных функций, приводящие к быстрой инвалидизации в трудоспособном возрасте. В настоящее время в практическое здравоохранение республики внедрены достаточно мощная неинвазивная диагностическая аппаратура и молекулярно-генетические методы исследования. Случаи заболевания проходят клиническое, инструментальное и молекулярно-генетическое обследование в условиях РБ №2, в г. Якутске. Однако,

полное стационарное обследование и лечение больных затруднено из-за профиля деятельности Центра экстренной медицинской помощи, где располагается неврологическое отделение РБ №2. Лечение больных в основном симптоматическое, поиск методов заместительной терапии возможен лишь при раскрытии патогенетической природы патологических состояний, понимание которой требует всестороннего научного обследования больных. В этой связи, в республике необходимо открытие специализированной научной клиники со стационаром круглосуточного пребывания больных для диагностики, научного обследования и лечения больных с нейродегенеративной патологией.

### **About the necessity to open a research clinic for patients with degenerative diseases of the nervous system**

*Platonov F. A.*

*Research Institute of Health NEFU name by M. K. Ammosov, Yakutsk,  
Russia*

Medico-social status of patients with diseases of the nervous system is mainly determined by the degree of disorders in the motor area. The severity of clinical manifestations most common in Yakutia monogenic diseases of the human nervous system to a greater extent is determined by the severity of motor function. Now quite a powerful non-invasive diagnostic instruments and molecular-genetic research methods introduced in Republican Practical Healthcare. Patients could have clinical, instrumental and molecular-genetic examination in the conditions of Republican Hospital No. 2, in the city of Yakutsk. However, both examination and treatment of the patients are difficult because of the profile of the Republican Hospital No. 2 like Medical Centre of Emergency where there is Neurological Department RH №2, financed by the mandatory medical insurance system. Treatment of patients is mainly symptomatic, the search for methods of replacement therapy is possible only when could be understandable the pathogenetic nature of pathological conditions, the understanding of which requires a comprehensive scientific examination of patients. In this regard, the Republic of Sakha needs the opening of the specialized scientific clinics with a hospital-stay of patients for diagnostic, scientific examination and treatment of patients with neurodegenerative pathology.

Предисловие.....	5
------------------	---

### Часть 1.

#### **Виллоийский энцефаломиелит: современные вопросы этиологии и патогенеза**

<i>Дэвид Ашер, Л.Гольдфарб.</i> Вклад Даниэля Карлтона Гайдушека в изучение виллоийского энцефаломиелита .....	8
<i>Нил Ренвик, Гольдфарб Л.Г.</i> Исследование неврологических заболеваний в популяции саха с применением классических и современных молекулярных методов.....	10
<i>Злобин А.С., Шаранов С.Ж., Гурьев В., Бегова М., Цепилов Я.А., Сивцева Т.М., Боярских У.А., Соколова Е.А., Филипенко М.Л., Осаковский В.Л.</i> Поиск генетических факторов предрасположенности к виллоийскому энцефаломиелиту.....	12
<i>Гольдфарб Л.Г., Ренвик Н., Торо К., Осаковский В.Л., Сивцева Т.М., Владимирцев В.А., Никитина Р.С.</i> Результаты экзомного секвенирования ДНК больных виллоийским энцефаломиелитом.....	15
<i>Сивцева Т.М., Владимирцев В.А., Никитина Р.С., Осаковский В.Л.</i> Олигоклональные IgG у больных виллоийским энцефалитом .....	18
<i>Осаковский В.Л., Сивцева Т.М.</i> Роль системы CD40-CD40L в патогенезе виллоийского энцефаломиелита .....	23
<i>Владимирцев В.А., Платонов Ф.А.</i> К итогам и перспективам изучения эпидемического процесса виллоийского энцефаломиелита в Республике Саха (Якутия).....	28
<i>Семенов С.И., Максимова С.С., Никитина С.Г.</i> Оккультный гепатит В и С у больных виллоийским энцефаломиелитом .....	30
<i>Никитина Р.С.</i> Анализ фонда научного архива виллоийского энцефаломиелита за период с 1961 по 2014 гг. (за 55 лет) .....	33
<i>Попов Д.А.</i> Нейровизуализация пациентов с виллоийским энцефаломиелитом .....	37
<i>Давыдова Т.К.</i> Дифференциальная диагностика хронического виллоийского энцефаломиелита и бокового амиотрофического склероза .....	39



<i>Владимирцев В.А., Николаева Т.Я., Оконешникова Л.Т., Лугинов Н.В., Кларов Л.А., Попов М.М., Попова Т.Е., Осаковский В.Л., Сивцева Т.М., Платонов Ф.А.</i> Вопросы микст патологии и дифференциальной диагностики неуточненных энцефалопатий .....	42
--	----

## Часть 2.

### Нейродегенеративные заболевания в Якутии

<i>Найт Ричард.</i> Диагностика прионовой болезни человека .....	46
<i>Шатунов А., Спровiero В., Джонс А., Смит Б., Фог И., Аль-Чалаби А.</i> Генетические изучения БАС в Европейской популяции .....	47
<i>Филипенко М.Л., Давыдова Т.К., Сивцева Т.М., Осаковский В.Л.</i> Генотипирование rs12608932 UNC13, rs2275294 ZNF, rs3849943 больных спорадическим боковым амиотрофическим склерозом.....	50
<i>Ньямхишиг Симбуугин, Л.Г. Гольдфарб, Т.М. Сивцева, Т.К. Давыдова, В.А. Владимирцев, В.Л. Осаковский, А.П. Данилова, Р.С. Никитина, Нил Ренвик, Ф.А. Платонов, Камило Торо.</i> Аутосомно-доминантная спастическая параплегия, связанная с ГТ Фаза-эффекторным доменом мутации Динамин-2.....	52
<i>Гурьева П.И.</i> Алгоритм диагностики болезни Шарко-Мари-Тута .....	55
<i>Яковлева Н.В., Конникова Э.Э., Николаева Т.Я., Платонов Ф.А.</i> Электрофизиологическая оценка периферической нервной системы у больных спиноцереbellарной атаксией 1 типа .....	60
<i>Сидорова О.Г., Кононова С.К., Платонов Ф.А., Федорова С.А., Хуснутдинова Э.К., Ижевская В.Л.</i> Особенности пренатального медико-генетического консультирования при поздне манифестирующих наследственных заболеваниях в Республике Саха (Якутия) .....	66
<i>Неустроева Т.С., Платонов Ф.А., Тихонов Д.Г., Максимова С.С.</i> Нарушения социальных контактов у больных спиноцереbellарной атаксией 1 типа .....	68
<i>Таппахов А.А., Далбараева А.П., Конникова Э.Э., Николаева Т.Я.</i> Исследование когнитивных вызванных потенциалов Р300 у пациентов с болезнью Паркинсона.....	74
<i>Алексеева А.Д., Таппахов А.А., Яковлева Н.В., Черных Ю.Е., Давыдова Т.К., Оконешникова Л.Т., Платонов Ф.А., Николаева Т.Я.</i> Дистония в рамках нейродегенеративных заболеваний (паркинсонизма, спиноцереbellарной атаксии) .....	78
<i>Васильева Н.А., Оконешникова Л.Т., Николаева Т.Я., Бляхова А.Н., Ожegov П.С.,</i> Мультифокальная лейкоэнцефалопатия — как проявление нейроСПИДа .....	83
<i>Горохова Н.Ю., Николаева Т.Я., Оконешникова Л.Т.</i> Использование высокоспецифического маркера в диагностике оптикомиелита Девика .....	88
<i>Платонов Ф.А.</i> О необходимости открытия научной клиники для больных с дегенеративными заболеваниями нервной системы.....	94

## CONTENS

---

The foreword .....	6
--------------------	---

### Part 1.

#### **Viliuisk encephalomyelitis: current issuers in etiology and patogenesis**

<i>David M. Asher and Lev G. Goldfarb.</i> The contribution of D. Carleton Gajdusek to the study of Viluien encephalomyelitis .....	9
<i>Neil Renwick, Lev Goldfarb.</i> Investigating Sakha neurological diseases through classical investigative and advanced molecular approaches.....	11
<i>Zlobin A. C., Sharapov S. Zh., Gusev V., Belova M., Tsepilov J. A., Sivtseva T. M., Boyarskikh U. A., Sokolova E. A., Filipenko M. L., V. L. Osakovskiy.</i> The search for genetic factors of predisposition to the Viliuisk encephalomyelitis .....	13
<i>Goldfarb L.G., Renwick N. M., Toro C., Osakovskiy V.L., Sivtseva T.M., Vladimirtsev V.A., Nikitina R.S.</i> The results of DNA exome sequencing of the Viliuisk encephalomyelitis patients.....	17
<i>Sivtseva T.M, Vladimirtsev V. A., Nikitina R.S., Osakovskiy V.L.</i> Oligoclonal IgG in patients with the Viliuisk encephalomyelitis.....	21
<i>Osakovskiy V.L., Sivtseva T.M.</i> The role of CD40-CD40L system in the pathogenesis of the Viliuisk encephalomyelitis .....	26
<i>Vladimirtsev V. A., Platonov F.A.</i> To results and prospects of studying of epidemic process of the Vilyui encephalomyelitis in the Republic of Sakha (Yakutia).....	29
<i>Semenov S. I., Maximova S.S., Nikitina S.G.</i> Occult hepatitis B and C of patients with the Viliuisk encephalomyelitis.....	32
<i>Nikitina R.S.</i> Analysis of the fund scientific archive of the Viliuisk encephalomyelitis encephalitis department for 1961 to 2014 (for 55 years) .....	35
<i>Popov D.A.</i> Neuroimaging of patients with the Viliuisk encephalomyelitis .....	38
<i>Davydova T.K.</i> Differential diagnosis of chronic Viluien encephalomyelitis and amyotrophic lateral sclerosis .....	41
<i>Vladimirtsev V. A., Nikolaeva T. Y., Okoneshnikova L. T., Looginov N.V., Klarov L. A., Popov M. M., Popova T.E., Osakovskiy V. L., Sivceva T. M., Platonov F. A.</i> Questions of mixed pathology and differential diagnosis of unspecified encephalopathies .....	44

**Part 2.**  
**Neurodegenerative diseases in Yakutia**

<i>Richard Knight.</i> The Diagnosis of Human Prion Disease .....	47
<i>A. Shatunov, W. Sproviero, A. Jones, B. Smith, I. Fogh, A. Al-Chalabi.</i> Genetic studies of ALS in European population .....	49
<i>Filipenko M. L., Davydova T.K., Sivtseva T.M., Osakovski V.L.</i> Genotyping rs12608932 UNC13, rs2275294 ZNF, rs3849943 to patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis .....	51
<i>Nyamkhisig Sambuughin, L. G. Goldfarb, V. A. Vladimirtsev, T.M. Sivtseva, T.K. Davydova, V.L. Osakovskiy, A.P. Danilova, R.S. Nikitina, N.M. Renwick, F.A. Platonov, C. Toro.</i> Adult-onset a utosomal dominant spastic paraplegia linked to a GTPase effector domain mutation of dynamin .....	53
<i>Guryeva P.I.</i> Diagnostic algorithm of the Charcot-Marie-Tooth disease .....	57
<i>Yakovleva N.V., Konnikova E.E., Nikolaeva T.Y., Platonov F.A.</i> Electrophysiological evaluation of the peripheral nervous system in patients with spinocerebellar ataxia type 1 .....	63
<i>Sidorova O.G., Kononova S.K. Platonov F.A., Fedorova S.A., Khusnutdinova E.K., Izhevskaya V.L.</i> Features of Prenatal Genetic Counseling at Last Onset Hereditary Diseases in the Republic Sakha (Yakutia) .....	67
<i>Neustroeva T.S., Platonov F.A., Tikhonov D.G., Maksimova S.S.</i> The disorders of social contacts of patients with spinocerebellary ataxy type 1 .....	71
<i>Tappakhov A.A., Dalbaraeva A.P., Konnikova E.E., Nikolaeva T.Ya.</i> Cognitive evoked potentials P300 in patients with Parkinson's disease .....	76
<i>Alexeeva A.D., Tappakhov A.A., Yakovleva N.V., Chernikh Yu.E., Davydova K., Okoneshnikova L.T., Platonov F.A., Nikolaeva T.Ya.</i> Dystonia in neurodegenerative disorders (parkinsonism, spinocerebellar ataxia) .....	81
<i>Vasilyeva N.A., Okoneshnikova L.T., Nikolaeva T.Ya., Ylahova A.N., Ozhegov P.S.</i> Mulyifocal leukoencephalopathy – as a manifestation of neuroaids .....	86
<i>Gorokhova N.Y., Nikolayeva T.Y., Okoneshnikova L.T.</i> Highly specific markers in the diagnosis of neuromyelitis optica .....	92
<i>Platonov F. A.</i> About the necessity to open a research clinic for patients with neurodegenerative diseases .....	95

*Научное издание*

**ПРОБЛЕМЫ ВИЛЮЙСКОГО ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТА  
И ДРУГИХ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ:  
СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА**

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

*На русском и английском языках*

Редактор *Р.Г. Оконешникова*  
Техн. редактор *М.Д. Колодезникова*  
Дизайн *М.Д. Колодезникова*  
Комп. верстка *А.В. Максимова*

Подписано в печать 18.06.16. Формат 60x84 1/16.  
Объем 5,6 усл.п.л. Тираж 200 экз.

ООО Издательско-информационно-технологический центр «Алаас»  
677000, г. Якутск, ул. Орджоникидзе, 20, офис 312.  
тел.: 89142286417, 89142248027  
E-mail: pitc\_alaas@mail.ru