

Особенности клинического течения нейродегенеративного заболевания головного мозга, обусловленного мутациями в гене нейрофасцита и сукцинатдегидрогеназы: клинический случай

Е.А. Ткачук^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7525-2657>, zdorowie38@gmail.com

Т.А. Астахова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1427-4734>, tatjana_astahova@mail.ru

Л.В. Рычкова¹, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>, rychkova.nc@gmail.com

О.В. Бугун¹, <https://orcid.org/0000-0002-2162-3683>, clinica_zam1@inbox.ru

¹ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека; 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16

² Иркутский государственный медицинский университет; 664003, Россия, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1

Резюме

Нейродегенеративные заболевания головного мозга представляют серьезную проблему в диагностике и лечении. Особый интерес представляют заболевания, вызванные сложными мутациями, клиническая картина которых выглядит неоднозначно. Представлено описание клинического случая нейродегенеративного заболевания головного мозга с симметричным поражением полушарий мозжечка в проекции зубчатых ядер в области верхней и средней ножки мозжечка и покрывки среднего мозга по ходу кортикоспинальных трактов в субкортикальных отделах лобно-теменных областей головного мозга. Показано, что данные клинические проявления обусловлены формированием мелких очагов демиелинизации в белом веществе головного мозга. Причиной заболевания явился дефицит митохондриального комплекса II ядерного типа 4, что вызвано мутациями в генах *NFASC* (кодирующим нейрофасцин) и *SDHB* (кодирующим сукцинатдегидрогеназу). Ведущими клиническими проявлениями в данном случае являлись двигательные нарушения в виде стойкого двустороннего птоза, наружной офтальмоплегии, атрофии дисков зрительных нервов, пигментной дегенерации сетчатки, подкорковой дизартрии, нейросенсорной тугоухости, когнитивные нарушения. Заболевание длительное время развивалось латентно, что затрудняло его диагностику. Выявлен сложный генетический дефект, включающий мутации в гене нейрофасцита и сукцинатдегидрогеназы. Обсуждаются методы лечения заболевания.

Ключевые слова: наследственные болезни, дефицит митохондриального комплекса II ядерного типа 4, нейродегенеративные заболевания, синдром двигательных нарушений, демиелинизация, поражение мозжечка, умственная отсталость

Для цитирования: Ткачук ЕА, Астахова ТА, Рычкова ЛВ, Бугун ОВ. Особенности клинического течения нейродегенеративного заболевания головного мозга, обусловленного мутациями в гене нейрофасцита и сукцинатдегидрогеназы: клинический случай. *Медицинский совет*. 2023;17(21):122–127. <https://doi.org/10.21518/ms2023-414>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the clinical course of neurodegenerative brain disease caused by mutations in the neurophacitis and succinate dehydrogenase gene: clinical case

Elena A. Tkachuk^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7525-2657>, zdorowie38@gmail.com

Tatyana A. Astakhova¹, <https://orcid.org/0000-0003-1427-4734>, tatjana_astahova@mail.ru

Lyubov V. Rychkova¹, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>, rychkova.nc@gmail.com

Olga V. Bugun¹, <https://orcid.org/0000-0002-2162-3683>, clinica_zam1@inbox.ru

¹ Scientific Center for Family Health and Human Reproduction; 16, Timiryazev St., Irkutsk, 664003, Russia

² Irkutsk State Medical University; 1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia

Abstract

Neurodegenerative diseases of the brain pose a serious challenge in diagnosis and treatment. Of particular interest are diseases caused by complex mutations, the clinical picture of which is ambiguous. The article presents a description of a clinical case of a neurodegenerative disease of the brain with symmetrical damage to the cerebellar hemispheres in the projection of the dentate nuclei, in the region of the superior and middle cerebellar peduncles, in the region of the midbrain tegmentum, along the corticospinal tracts, in the subcortical sections of the frontoparietal regions of the brain. It has been shown that these clinical manifestations are caused by the formation of small foci of demyelination in the white matter of the brain. The cause of the disease was revealed to be a deficiency of mitochondrial complex II, nuclear type 4, which is caused by mutations in the *NFASC* (encoding neurofascin) and *SDHB* (encoding succinate dehydrogenase) genes. The leading clinical manifes-

tations in this case were motor disorders in the form of persistent bilateral ptosis, external ophthalmoplegia, optic disc atrophy, retinal pigmentary degeneration, subcortical dysarthria, sensorineural hearing loss, and cognitive impairment. However, the clinical picture of this disease developed latently for a long time, which made its diagnosis difficult. The reason for this was a complex genetic defect including mutations in the neurofasciitis and succinate dehydrogenase gene. The paper provides a discussion of currently known effective methods of treating the disease.

Keywords: hereditary diseases, deficiency of mitochondrial complex II nuclear type 4, neurodegenerative diseases, movement disorder syndrome, demyelination, cerebellar lesion, mental retardation

For citation: Tkachuk EA, Astakhova TA, Rychkova LV, Bugun OV. Features of the clinical course of neurodegenerative brain disease caused by mutations in the neurofasciitis and succinate dehydrogenase gene: clinical case. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(21):122–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-414>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Наследственные нейродегенеративные заболевания головного мозга у детей являются гетерогенной группой заболеваний и представляют собой широкий спектр различных по своей природе заболеваний, при которых происходит постепенная гибель нервных клеток [1, 2]. Эти заболевания характеризуются прогрессирующим течением, нарастанием интеллектуального дефицита, нарушением моторных функций и развиваются постепенно [1, 3]. Могут манифестировать в любом возрасте, однако манифестация в детском возрасте определяет более тяжелое течение, но также предоставляет возможность применять наиболее эффективные и современные методы лечения, такие как трансплантация гемопоэтических стволовых клеток или генотерапия [1, 2].

Диагностика нейродегенеративных заболеваний остается сложной задачей, особенно в кратчайшие сроки, что позволило бы применить новые технологии терапии. Особо актуальна проблема поиска этиологического и патогенетического лечения в связи увеличением количества детей с интеллектуальными нарушениями и затруднением в обучении, которые на начальном этапе развития расцениваются как незначительные и преходящие [4, 5].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик, 16 лет, поступил в отделение клиники Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека с диагнозом «нейродегенеративное заболевание головного мозга» (G31.8 по Международной классификации 10-го пересмотра (МКБ-10)). Жалобы при поступлении на опущение век, дефицит массы тела, плохую успеваемость в школе, нарушение походки (покачивается при ходьбе).

Ребенок от 3-й беременности, 3-х родов. Беременность протекала без особенностей. Роды срочные, самостоятельные, не осложненные. Оценка по шкале Апгар при рождении составила 8–9 баллов. Масса тела при рождении 3150 г. Период новорожденности протекал без особенностей. Отмечалась задержка психического и речевого развития. Моторное развитие не страдало: стал держать голову в 1 мес. жизни, сидеть без поддержки в 6 мес., ходить в 12 мес. В генеалогическом анамнезе у двоюродного дедушки отмечалась задержка роста и дефицит массы тела. На момент обследования в семье 5 детей:

мальчик 20 лет здоров, девочка 19 лет имеет расщелину мягкого неба (прооперирована), мальчик 12 лет имеет заикание, девочка 8 лет здорова.

Птоз отмечается с декабря 2019 г. (с 13 лет), его развитие мама ни с чем не связывает. Задержка роста и снижение массы тела были отмечены в возрасте 5 лет после перенесенного стресса (семейные взаимоотношения родителей).

Находился на лечении в Красноярском краевом клиническом центре охраны материнства и детства с основным диагнозом «нейродегенеративное заболевание неуточненное» (G31.9 по МКБ-10) с симметричным поражением полушарий мозжечка в проекции зубчатых ядер в области верхней и средней ножки мозжечка и покрышки среднего мозга по ходу кортикоспинальных трактов в субкортикальных отделах лобно-теменных областей головного мозга с перифокальным отеком с формированием мелких очагов демиелинизации в белом веществе головного мозга, умеренно выраженных, расположенных паравентрикулярно; атаксический синдром, двусторонний птоз 3-й степени, подкорковая дизартрия, атрофия дисков зрительных нервов, белково-энергетическая недостаточность. Сопутствующий диагноз: низкорослость (?). Дифференциальный диагноз: митохондриальное заболевание (?); лейкодистрофия.

Состояние при поступлении средней степени тяжести по степени неврологического дефицита. Рост 150 см, масса тела 29 кг. Астенического телосложения. Физическое развитие среднее, дизгармоничное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены. Носовое дыхание свободное. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания 14 в минуту. Тоны сердца ритмичные, чистые, с частотой 60 в минуту. Артериальное давление 100/60 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Тазовые функции контролирует хорошо.

При неврологическом исследовании выявлен двусторонний птоз, напряжение паравerteбральных мышц в шейном отделе позвоночника, нарушение походки (идет пошатываясь, широко расставив ноги), сила мышц 3 балла, слабость мышц, фиксирующих лопатки, крыловидные лопатки. Инструкции не выполняет. В позе Ромберга пошатывается. При выполнении координационных проб в конечностях промахивается.

При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлены симметричные

участки измененных МР-сигналов в полушариях мозжечка (проекция зубчатых ядер), в области верхнесредней ножки мозжечка и покрышки среднего мозга и по ходу кортикоспинальных трактов, а также в субкортикальных отделах лобно-теменных областей головного мозга. Отмечены МР-признаки очагов демиелинизации в белом веществе головного мозга, которые умеренно выражены и располагаются в паравентрикулярных участках и веществе затылочных долей. Имеется гипертрофия лимфоидной ткани задней стенки носоглотки.

При исследовании с помощью игольчатой электромиограммы дельтовидной мышцы справа отмечено снижение амплитуды и длительности потенциалов двигательных единиц (что в большей степени соответствует миогенной перестройке двигательных единиц). Электроэнцефалография выявила устойчивый замедленный аналог альфа-ритма во всех отделах. Врач-офтальмолог обнаружил гиперметропический астигматизм, птоз, парез горизонтальных глазодвигательных мышц, пигментную дегенерацию сетчатки.

Ребенок проконсультирован в Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева и Российском научно-исследовательском медицинском университете имени Н.И. Пирогова. Заподозрено нейродегенеративное заболевание наследственного характера. Рекомендовано проведение секвенирования полного экзона, исследование крови на аминокислоты, ацилкарнитины и лактат крови.

Проведенное полноэкзонное секвенирование выявило мутацию в гене *SDHB* (гетерозигота), дефицит митохондриального комплекса II ядерного типа 4, мутацию в гене *NFASC* (609145) на хромосоме 1q32 (гетерозигота).

Клинический диагноз: G31.8 по МКБ-10 – нейродегенеративное заболевание головного мозга с симметричным поражением полушарий мозжечка в проекции зубчатых ядер в области верхней и средней ножки мозжечка покрышки среднего мозга по ходу кортикоспинальных трактов в субкортикальных отделах лобно-теменных областей головного мозга, а также с формированием мелких очагов демиелинизации в белом веществе головного мозга, умеренно выраженных, расположенных паравентрикулярно на фоне дефицита митохондриального комплекса II ядерного типа 4, мутации в гене *NFASC* (609145) на хромосоме 1q32 с нарушением митохондриального обмена с атаксическим синдромом; синдромом двигательных нарушений в виде стойкого двустороннего птоза 2–3-й степени, наружной офтальмоплегией, частичной атрофией дисков зрительных нервов обоих глаз, пигментной дегенерацией сетчатки, подкорковой дизартрией с легкой двусторонней нейросенсорной тугоухостью с умеренными когнитивными нарушениями.

Сопутствующий диагноз: нарушение ритма сердца, синусовая аритмия с тенденцией к брадикардии; частичная атрофия зрительного нерва; гиперметропический астигматизм; птоз 2-й степени; парез горизонтальных глазодвигательных мышц; пигментная дегенерация сетчатки ОУ; низкорослость; умеренная белково-энергетическая недостаточность.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из того что обе мутации находятся в одной хромосоме и близко расположены, т. е. на хромосоме 1p36.13 (*SDHB*) и 1q32.1 (*NFASC*), с большой вероятностью можно предположить, что произошла трансверсия. В литературе имеются наблюдения мутаций в гене *SDHB* у детей с признаками неврологических нарушений, лейкоэнцефалопатией, раком почки, параганглиомами. Мутация в гене *NFASC* вызывает нарушение развития нервной системы с центральной и периферической двигательной дисфункцией [6, 7]. Несмотря на то что в представленном случае произошли две достаточно тяжелые мутации, они не привели к выраженным клиническим проявлениям и раннему тяжелому течению заболевания. Это можно объяснить тем, что одна мутация смягчила действие другой [8, 9].

Известно, что мутация в гене *SDHB* вызывает нарушение образования сукцинатдегидрогеназы (SDH). Этот фермент является компонентом комплекса II митохондрий. Фрагмент, кодирующий SDH, состоит из 4 субъединиц: флавопротеин (SDHA), железосерный белок (SDHB) и два интегральных мембранных белка – SDHC (602413) и SDHD (602690) [5, 7]. В данном случае одна из мутаций произошла в гене *SDHB*, т. е. субъединице, содержащей SDHB. Ген *SDHB* расположен в ядре в хромосоме 1p36.13 [6, 8, 9]. SDH является активным ферментом цикла Кребса [10]. Исследователи, изучавшие ген *SDHB*, заявили, что его продукт SDH вместе с фумаратгидратазой действует как супрессор опухолей. Наличие у пациентов зародышевых мутаций в гене *SDHB* предрасполагает к лейомиомам, раку почки, параганглиомам. SDH-дефицитные клетки и опухоли накапливают фумарат и в меньшей степени – сукцинат. В опухолях с дефицитом SDH в основном накапливается сукцинат [11, 12].

В то же время изучение биологического действия сукцината показало, что его действие увеличивает оксигенацию тканей [12]. Изучение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) показало, что малое количество симптомов при обострении у пациентов связано с увеличением синтеза сукцината [13, 14]. Выявлено, что смягчение начальных стадий ХОБЛ протекало с увеличением синтеза сукцината и снижением SDH [13].

В литературе приводится опыт применения сукцинатсодержащего препарата цитофлавина в качестве нейропротекторной терапии при ишемическом инсульте, что способствовало уменьшению очага поражения головного мозга [15].

Вторая мутация – в гене *NFASC* (609145) изменяет белок нейрофасцин. Белок представляет собой молекулу адгезии клеток иммуноглобулина семейства L1 (нейронных молекул распознавания). Он участвует в субклеточном нацеливании аксонов и формировании синапсов во время развития нервной системы [16]. Нейрофасцин играет ключевую роль в развитии и функционировании начального сегмента аксона (AIS) и перехватов Ранвье в центральной и периферической нервной системе [17].

Как сообщают E. Monfrini et al., мутация в гене *NFASC* вызывает нарушение развития нервной системы

с центральной и периферической двигательной дисфункцией. Нарушение представляет собой аутосомно-рецессивное неврологическое заболевание с очень варибельным фенотипом. Тяжелая форма может проявляться выраженной гипотонией, требующей искусственной вентиляции легких и кормления через зонд, резкой задержкой развития, отсутствием тактильных реакций и зрительного контакта. Легкая форма может протекать как прогрессирующая атаксия с инфантильным началом и демиелинизирующей периферической невропатией [18]. В представленном клиническом случае наблюдается наложение патогенеза двух мутаций, что изменяет клинические проявления и затрудняет диагностику заболевания. Большой проблемой при выявлении подобной патологии является выбор терапии. В настоящий момент не разработано этиологического лечения данной патологии, однако в литературе обсуждаются вопросы нейротрансплантации донорских стволовых и фетальных клеток при таких нейродегенеративных заболеваниях, как паркинсонизм и болезнь Хантингтона [1, 19].

При лечении нейродегенеративных заболеваний, патогенез которых обусловлен мутациями конкретных генов, безусловно, требуется вмешательство в организм пациента на геномном уровне. Генная терапия позволяет как подавить, так и усилить экспрессию гена-мишени. В настоящее время для ее коррекции существует ряд подходов, некоторые из них находятся в экспериментальном статусе, тогда как другие уже проходят клинические испытания [1, 18]. Возможности клеточной терапии в центральной нервной системе интенсивно изучаются для преодоления посттравматических и постишемических дефектов нервной ткани,

а также для лечения нейродегенеративных заболеваний. Вместе с тем клиницисты сталкиваются с этическими проблемами, например, возможностью применения ткани плода, высокой вероятностью опухолевой трансформации трансплантированных клеток [6, 17, 20–22]. Для повышения эффективности нейротрансплантации в настоящее время активно исследуются возможности применения генетически модифицированных стволовых клеток, экспрессирующих терапевтические гены, с целью доставки в область нейродегенерации факторов, поддерживающих выживание нейронов и рост нервных волокон. В данный момент разработано несколько технологий доставки генетического материала в эукариотические клетки [1, 23–27]. Использование генотерапевтических методов для лечения наследственных заболеваний, безусловно, демонстрирует чрезвычайно широкие возможности и высокий потенциал. В этом направлении идет активный поиск решений, и по многим направлениям есть успехи [24, 28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижения современной генетики [2, 24] позволяют эффективно лечить самые сложные заболевания, в том числе и нейродегенеративные. Внедрение новых технологий генотерапии в лечебный процесс позволит эффективно справляться с самыми сложными заболеваниями и повысит качество медицинской помощи.



Поступила / Received 11.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 29.09.2023

Принята в печать / Accepted 12.10.2023

Список литературы / References

- Исламов РР, Ризванов АА, Гусева ДС, Киясов АП. Генная и клеточная терапия нейродегенеративных заболеваний. *Гены и клетки*. 2007;2(3):29–37. Режим доступа: <https://genescells.ru/2313-1829/article/view/122372>. Islamov RR, Rizvanov AA, Guseva DS, Kiasov AP. Gene and stem-cell therapy for neurodegenerative diseases. *Genes & Cells*. 2007;2(3):29–37. (In Russ.) Available at: <https://genescells.ru/2313-1829/article/view/122372>.
- Ткачук ЕА, Семинский ИЖ. Роль генетики в современной медицине. *Байкальский медицинский журнал*. 2022;1(1):81–88. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2022-1-81-88>. Tkachuk EA, Seminsky IZ. The Role of Genetics in Modern Medicine. *Baikal Medical Journal*. 2022;1(1):81–88. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2022-1-81-88>.
- Федосеева ИФ, Попонникова ТВ, Галиева ГЮ, Мошнеруц СВ. Клинический случай редкого нейродегенеративного заболевания с накоплением железа в мозге, тип 4, у ребенка 15 лет. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(5):109–113. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-5-109-113>. Fedoseeva IF, Poponnikova TV, Galieva GYu, Moschnegootz SV. Clinical case of a rare neurodegenerative disease with iron accumulation in the brain, type 4, in a 15-year-old child. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(5):109–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-5-109-113>.
- Осадчая ИВ, Дежкина СА. Нарушение интеллектуального развития у детей дошкольного и младшего школьного возраста. *Проблемы современного педагогического образования*. 2020;67(2):121–125. Режим доступа: <https://gpa.cfuv.ru/attachments/article/4601/Выпуск%2067%20часть%202,%202020%20год.pdf>. Osadchaya IV, Dezhkina SA. Intellectual development disorders in children of preschool and primary school age. *Problems of Modern Teacher Education*. 2020;67(2):121–125. (In Russ.) Available at: <https://gpa.cfuv.ru/attachments/article/4601/Выпуск%2067%20часть%202,%202020%20год.pdf>.
- Levi S, Tiranti V. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation Disorders: Valuable Models Aimed at Understanding the Pathogenesis of Iron Deposition. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019;12(1):27. <https://doi.org/10.3390/ph12010027>.
- Anazi S, Maddirevula S, Salpietro V, Asi YT, Alsahli S, Alhashem A et al. Expanding the genetic heterogeneity of intellectual disability. *Hum Genet*. 2017;136(11-12):1419–1429. <https://doi.org/10.1007/s00439-017-1843-2>.
- Kita K, Oya H, Gennis RB, Ackrell BA, Kasahara M. Human complex II (succinate-ubiquinone oxidoreductase): cDNA cloning of iron sulfur (lp) subunit of liver mitochondria. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990;166(1):101–108. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(90\)91916-g](https://doi.org/10.1016/0006-291x(90)91916-g).
- Leckschat S, Ream-Robinson D, Scheffler IE. The gene for the iron sulfur protein of succinate dehydrogenase (SDH-IP) maps to human chromosome 1p35-36.1. *Somat Cell Mol Genet*. 1993;19(5):505–511. <https://doi.org/10.1007/BF01233256>.
- Mascarello JT, Soderberg K, Scheffler IE. Assignment of a gene for succinate dehydrogenase to human chromosome 1 by somatic cell hybridization. *Cytogenet Cell Genet*. 1980;28(1-2):121–135. <https://doi.org/10.1159/000131520>.
- Pollard PJ, Briere JJ, Alam NA, Barwell J, Barclay E, Wortham NC et al. Accumulation of Krebs cycle intermediates and over-expression of HIF1alpha in tumours which result from germline FH and SDH mutations. *Hum Mol Genet*. 2005;14(15):2231–2239. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi227>.
- Oostveen FG, Au HC, Meijer PJ, Scheffler IE. A Chinese hamster mutant cell line with a defect in the integral membrane protein CII-3 of complex II of the mitochondrial electron transport chain. *J Biol Chem*. 1995;270(44):26104–26108. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.44.26104>.
- Голубев РВ, Смирнов АВ. Расширение представлений о механизмах действия сукцинатсодержащих диализирующих растворов. *Нефрология*. 2017;21(1):19–24. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-1-19-24>. Golubev RV, Smirnov AV. Expanding the frontiers of succinate-containing dialysate's effects. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017;21(1):19–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-1-19-24>.
- Young AL, Baysal BE, Deb A, Young WF Jr. Familial malignant catecholamine-secreting paraganglioma with prolonged survival associated with mutation in the succinate dehydrogenase B gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(9):4101–4105. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020312>.

14. Бельских ЭС, Урясьев ОМ, Звягина ВИ, Фалетрова СВ. Сукцинат и сукцинатдегидрогеназа моно-ядерных лейкоцитов крови как маркеры адаптации митохондрий к гипоксии у больных при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2020;28(1):13–20. <https://doi.org/10.23888/PAVLOV202028113-20>. Belskikh ES, Uryasiev OM, Zvyagina VI, Faletrova SV. Succinate and Succinate Dehydrogenase of Mononuclear Blood Leukocytes as Markers of Adaptation of Mitochondria to Hypoxia in Patients with Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020;28(1):13–20. <https://doi.org/10.23888/PAVLOV202028113-20>.
15. Валеев ВВ, Коваленко АЛ, Таликова ЕВ, Заплутанов ВА, Дельви́г-Каменская ТЮ. Биологические функции сукцината (обзор зарубежных экспериментальных исследований). *Антибиотики и химиотерапия*. 2015;60(9–10):33–37. Режим доступа: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/620>. Valeev VV, Kovalenko AL, Talikova EV, Zaplutanov VA, Delvig-Kamenskaya TYu. Biological Functions of Succinate (a Review of Foreign Experimental Studies). *Antibiotics and Chemotherapy*. 2015;60(9–10):33–37. (In Russ.) Available at: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/620>.
16. Ango F, di Cristo G, Higashiyama H, Bennett V, Wu P, Huang ZJ. Ankyrin-based subcellular gradient of neurofascin, an immunoglobulin family protein, directs GABAergic innervation at purkinje axon initial segment. *Cell*. 2004;119(2):257–272. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.10.004>.
17. Smigiel R, Sherman DL, Rydzanicz M, Walczak A, Mikolajkow D, Krolak-Olejnik B et al. Homozygous mutation in the Neurofascin gene affecting the glial isoform of Neurofascin causes severe neurodevelopment disorder with hypotonia, amimia and areflexia. *Hum Mol Genet*. 2018;27(21):3669–3674. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy277>.
18. Monfrini E, Straniero L, Bonato S, Monzio Compagnoni G, Bordon A, Dilella R et al. Neurofascin (NFASC) gene mutation causes autosomal recessive ataxia with demyelinating neuropathy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;63:66–72. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.02.045>.
19. Giasson BI, Duda JE, Quinn SM, Zhang B, Trojanowski JQ, Lee VM. Neuronal alpha-synucleinopathy with severe movement disorder in mice expressing A53T human alpha-synuclein. *Neuron*. 2002;34(4):521–533. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00682-7](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00682-7).
20. Smith RA, Miller TM, Yamanaka K, Monia BP, Condon TP, Hung G et al. Antisense oligonucleotide therapy for neurodegenerative disease. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2290–2296. <https://doi.org/10.1172/JCI25424>.
21. Brun AC, Fan X, Björnsson JM, Humphries RK, Karlsson S. Enforced adenoviral vector-mediated expression of HOXB4 in human umbilical cord blood CD34+ cells promotes myeloid differentiation but not proliferation. *Mol Ther*. 2003;8(4):618–628. [https://doi.org/10.1016/s1525-0016\(03\)00237-5](https://doi.org/10.1016/s1525-0016(03)00237-5).
22. Nagase T, Ishikawa K, Suyama M, Kikuno R, Miyajima N, Tanaka A et al. Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. XI. The complete sequences of 100 new cDNA clones from brain which code for large proteins in vitro. *DNA Res*. 1998;5(5):277–286. <https://doi.org/10.1093/dnares/5.5.277>.
23. Ткачук ЕА, Семинский ИЖ. Методы современной генетики. *Байкальский медицинский журнал*. 2023;2(1):60–71. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2023-1-60-71>. Tkachuk EA, Seminsky IZ. Methods of modern genetics. *Baikal Medical Journal*. 2023;2(1):60–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2023-1-60-71>.
24. Смирнихина СА, Лавров АВ. Генная терапия наследственных заболеваний с использованием технологии CRISPR/Cas9 in vivo. *Медицинская генетика*. 2016;15(9):3–11. Режим доступа: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/167>. Smirnikhina SA, Lavrov AV. Gene therapy of hereditary diseases by CRISPR/Cas9 technology in vivo. *Medical Genetics*. 2016;15(9):3–11. (In Russ.) Available at: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/167>.
25. Айтбаев КА, Муркамилов ИТ, Муркамилова ЖА, Юсупов ФА. Генная терапия болезней человека: последние достижения и ближайшие перспективы развития. *Архивъ внутренней медицины*. 2022;12(5):363–369. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2022-12-5-363-369>. Aitbaev KA, Murkamilov IT, Murkamilova ZA, Yusupov FA. Gene Therapy for Human Diseases: Recent Achievements and Near-Term Development Prospects. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2022;12(5):363–369. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2022-12-5-363-369>.
26. Безбородова ОА, Немцова ЕР, Кармакова ТА, Венедиктова ЮБ, Панкратов АА, Алексеев ИВ и др. Современные тенденции развития противоопухолевой генной и клеточной терапии. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2019;6(5):65–66. Режим доступа: <https://elibrary.ru/wvqjbo>. Bezborodova OA, Nemtsova ER, Karmakova TA, Venediktova YuB, Pankratov AA, Alekseenko IV. Modern trends in anti-tumor gene and cell therapy. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2019;6(5):65–66. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/wvqjbo>.
27. Schimke RN, Collins DL, Stolle CA. Paraganglioma, neuroblastoma, and a SDHB mutation: Resolution of a 30-year-old mystery. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(6):1531–1535. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33384>.
28. Саматосенков ИВ, Алексеева КВ, Журавлева МН. Сравнение эффективности стимулирования ангиогенеза в ишемизированных конечностях крыс при доставке комбинации генов VEGF и Ang прямым и клеточно-опосредованным способами. *Креативная кардиология*. 2019;13(3):250–262. <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2019-13-3-250-262>. Samatoshenkov IV, Alekseeva KV, Zhuravleva MN. Comparison of the effectiveness of angiogenesis stimulation in the ischemic limbs of rats when delivering a combination of VEGF and Ang genes in direct and cell-mediated ways. *Creative Cardiology*. 2019;13(3):250–262. (In Russ.) <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2019-13-3-250-262>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.А. Ткачук

Концепция и дизайн исследования – Е.А. Ткачук, Т.А. Астахова

Написание текста – Е.А. Ткачук, Т.А. Астахова

Сбор и обработка материала – Е.А. Ткачук, Т.А. Астахова

Обзор литературы – Е.А. Ткачук, Т.А. Астахова

Перевод на английский язык – Е.А. Ткачук

Анализ материала – Е.А. Ткачук

Редактирование – О.В. Бугун

Утверждение окончательного варианта статьи – Л.В. Рычкова

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena A. Tkachuk

Study concept and design – Elena A. Tkachuk, Tatyana A. Astakhova

Text development – Elena A. Tkachuk, Tatyana A. Astakhova

Collection and processing of material – Elena A. Tkachuk, Tatyana A. Astakhova

Literature review – Elena A. Tkachuk, Tatyana A. Astakhova

Translation into English – Elena A. Tkachuk

Material analysis – Elena A. Tkachuk

Editing – Olga V. Bugun

Approval of the final version of the article – Lyubov V. Rychkova

Согласие пациента на публикацию: законные представители пациента подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient's legal representatives signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Ткачук Елена Анатольевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, Иркутский государственный медицинский университет; 664003, Россия, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1; старший научный сотрудник лаборатории психонейросоматической патологии детского возраста, Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека; 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16; zdorowie38@gmail.com

Астахова Татьяна Александровна, к.м.н., врач-генетик, научный сотрудник, Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека; 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16; tatjana_astahova@mail.ru

Рычкова Любовь Владимировна, член-корр. РАН, д.м.н., директор, Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека; 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16; rychkova.nc@gmail.com

Бугун Ольга Витальевна, д.м.н., заместитель директора, Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека; 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16; clinica_zam1@inbox.ru

Information about the authors:

Elena A. Tkachuk, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University; 1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia; Senior Researcher, Laboratory of Psychoneurosomatic Pathology of Children, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction; 16, Timiryazev St., Irkutsk, 664003, Russia; zdorowie38@gmail.com

Tatyana A. Astakhova, Cand. Sci. (Med.), Geneticist, Researcher, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction; 16, Timiryazev St., Irkutsk, 664003, Russia; tatjana_astahova@mail.ru

Lyubov V. Rychkova, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Director, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction; 16, Timiryazev St., Irkutsk, 664003, Russia; rychkova.nc@gmail.com

Olga V. Bugun, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction; 16, Timiryazev St., Irkutsk, 664003, Russia; clinica_zam1@inbox.ru