

Доклиническое медико-генетическое консультирование при боковом амиотрофическом склерозе

Ю.А. Шпилюкова, А.А. Рослякова, М.Н. Захарова, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Юлия Александровна Шпилюкова jshpilyukova@gmail.com

Боковой амиотрофический склероз (БАС) — фатальное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей гибелью центрального и периферического мотонейронов, в развитии которого большую роль играют генетические факторы. В настоящей статье подробно рассматриваются сложности, возникающие при анализе генетики БАС, связанные с неполной пенетрантностью мутаций, выраженной генетической гетерогенностью данного заболевания, отсутствием четких генотипо-фенотипических корреляций и др. Представлено собственное наблюдение, в котором у клинически здорового родственника пациента с SOD1-ассоциированной формой БАС потребовались доклиническая ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование. Освещены ключевые аспекты рекомендаций по проведению в семьях,отягощенных БАС, доклинического медико-генетического консультирования у лиц из группы риска.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, ДНК-диагностика, ген SOD1, доклиническое медико-генетическое консультирование, генетический риск

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-4-50-55

Presymptomatic genetic counseling in amyotrophic lateral sclerosis

Yu.A. Shpilyukova, A.A. Rosliakova, M.N. Zakharova, S.N. Illarioshkin

Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal neurodegenerative disease characterized by progressive loss of central and peripheric motor neurons, with genetic factors playing significant role in its development. In this article, we discuss in detail the difficulties in the analysis of ALS related to incomplete penetrance of mutations, extreme genetic heterogeneity of this disorder, the lack of clear genotype-phenotype correlations, etc. Presented is our own instructive observation in which a clinically unaffected relative of a patient with the SOD1-associated form of ALS requested presymptomatic ALS genetic testing and medical-genetic counseling. Key aspects of recommendations about presymptomatic genetic counseling in persons from the risk group originating from families with ALS have been presented.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, DNA testing, SOD1 gene, presymptomatic genetic counseling, genetic risk

Общий взгляд на доклиническую ДНК-диагностику при боковом амиотрофическом склерозе

Боковой амиотрофический склероз (БАС) — тяжелое неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с поражением центрального и периферического мотонейронов. По данным литературы, доля семейных вариантов составляет около 5–10 % всех случаев БАС, тогда как абсолютное большинство пациентов страдают спорадической формой заболевания [1]. Вопросы, касающиеся медико-генетического консультирования, причин возникновения болезни и прогнозирования ее течения, возникают в самых разных клинических ситуациях, представляя серьезный вызов для врачей-неврологов и генетиков. При оценке генетического риска возникновения БАС в семье ключевой момент — наличие отягощенного семейного анамнеза. Однако даже при спорадических случаях БАС наследуемость заболевания является высокой: показано,

что при наличии в семье единственного пациента с БАС его родственники имеют повышенный риск развития заболевания [2], а мутации в генах, ответственных за возникновение семейных случаев БАС, нередко встречаются и при спорадической форме.

На сегодняшний день истинную частоту семейных случаев БАС установить достаточно сложно в силу значительной гетерогенности болезни и сложности ее генетических механизмов (большое число ассоциированных генов, варибельная пенетрантность мутаций, разные клинические фенотипы при одной мутации и т.д.) [3]. Эти факторы в сочетании с некоторыми особенностями течения заболевания и высокой частотой неправильной диагностики (особенно в дебюте болезни) могут способствовать спорадическому представлению наследственно обусловленного случая. В связи с этим отношение клинических врачей к проведению медико-генетического консультирования

и ДНК-диагностики среди здоровых родственников пациентов с БАС остается неоднозначным. Так, в 2017 г. A. Vajda и соавт. опубликовали результаты анкетирования 167 клинических врачей из 21 страны по поводу разных аспектов проведения генетического тестирования при БАС [2]. Было выявлено, что 48 % респондентов никогда не предлагают генетическое тестирование родственникам пациентов с семейной формой БАС. В качестве обоснования такого решения указывались: отсутствие возможностей предотвращения заболевания, неполная пенетрантность выявляемых мутаций, сложность в интерпретации результатов, «неопределенность» генетики БАС и недостаточность знаний о ней, высокая стоимость ДНК-тестирования, отсутствие доступа к медико-генетическому консультированию. Более часто доклиническую диагностику родственникам предлагают специалисты, работающие в области БАС. К факторам, обосновывавшим необходимость такой диагностики, относили: наличие права членом семьи знать о собственных рисках, возможность использования результатов в исследовательских целях, возможности преимплантационной генетической диагностики, потенциальная доступность новых методов лечения в ближайшее время [2].

Сложность генетики бокового амиотрофического склероза

Со времени открытия первого гена [4], ассоциированного с БАС, — *SOD1* — прошло более 20 лет. Изучение генетики БАС за этот период значительно продвинулось вперед. На данный момент описано более 30 генов, вовлеченных в этиологию заболевания. Считается, что мутации в этих генах обуславливают 60–70 % семейных и до 11 % спорадических случаев БАС [3]. Наиболее распространенной мутацией среди европейской группы пациентов является экспансия гексануклеотидных повторов в гене *C9orf72*, в то время как в Азии наиболее часто встречаются мутации в гене *SOD1*. Например, частота мутаций гена *C9orf72* в семейных случаях заболевания наиболее высока в Бельгии и Греции (до 50 %), а также в Финляндии (46,4 %), в то время как наиболее высокая (54,7 %) частота мутаций *SOD1* описана в Южной Корее [5]. В российской популяции, согласно нашим данным, среди семейных и спорадических случаев БАС наиболее часто встречаются мутации в гене *SOD1* — 24,0 и 4,6 % соответственно [6], тогда как частота встречаемости мутаций в гене *C9orf72* составляет 15,0 и 2,5 % соответственно [7, 8]. Таким образом, генетическая природа БАС в разных популяциях имеет свои особенности, что необходимо учитывать при проведении медико-генетического консультирования.

Для большинства генов, ассоциированных с БАС, показана аллельная гетерогенность, с существованием различных мутаций, ведущих к одному и тому же клиническому фенотипу [3]. С другой стороны, некоторые

гены БАС плейотропны, т.е. одна и та же мутация может приводить к возникновению различных клинических фенотипов. Классическим примером является экспансия GGGGCC-повторов в гене *C9orf72*, которая встречается не только при БАС, но и при лобно-височной деменции, в том числе ассоциированной с паркинсонизмом (наиболее типична акинетико-ригидная форма без тремора) [9]. Пенетрантность различных мутаций при БАС также очень сильно варьирует [10]. В гене *SOD1*, например, пенетрантность одних мутаций очень высокая (A4V, H46R, L84V), а других — низкая (D76Y, D90A, I113T). В литературе описаны уникальные случаи носительства мутаций в разных генах БАС у членов одной семьи [11, 12], а также случаи олигогенного наследования (наличие нескольких мутаций, ассоциированных с БАС, у одного и того же пациента) [13, 14]. Несмотря на то что эти случаи редки, указанные факторы существенно усложняют оценку генетического риска для клинически здоровых членов семьи.

Клинический случай

Пациент А., 37 лет, обратился с жалобами на слабость в руках и ногах, нечеткость речи. Болен в течение полугода. Манифестация заболевания со слабости в левой кисти, в течение следующих 2 мес присоединилась нечеткость речи, последние 3 мес беспокоит одышка при физической нагрузке и в положении лежа. В течение последнего месяца пациент отметил снижение массы тела на 10 кг. Из анамнеза жизни известно, что 9 лет назад был диагностирован туберкулез, получал антибактериальную терапию, снят с учета 6 лет назад. По результатам компьютерной томографии грудной клетки (в момент обращения пациента) данных об активизации процесса не получено; ликвор без особенностей.

Из семейного анамнеза известно, что у нескольких родственников пациента (брата матери, бабушки и ее сестер по линии матери (рис. 1)) был диагностирован БАС с четким аутосомно-доминантным типом наследования.

В неврологическом статусе легкая дизартрия, дисфагия, гипотрофия и фибрилляции языка. Вызываются рефлексы орального автоматизма. Равномерное снижение мышечной силы до 3 баллов в руках, до 4 баллов в ногах. Глубокие рефлексы с рук живые, с ног — повышены, патологических пирамидных знаков не выявлено. Гипотрофии мышц рук, плечевого пояса. Выраженные фасцикуляции в мышцах плечевого пояса. Чувствительность, координация, тазовые функции не нарушены.

По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга и шейного отдела спинного мозга патологии не отмечено. При проведении электронейромиографии выявлены признаки денервации и реиннервации на шейном и поясничном уровнях, свидетельствующие о поражении соответствующих двигательных нейронов; согласно полученным результатам подтверждена

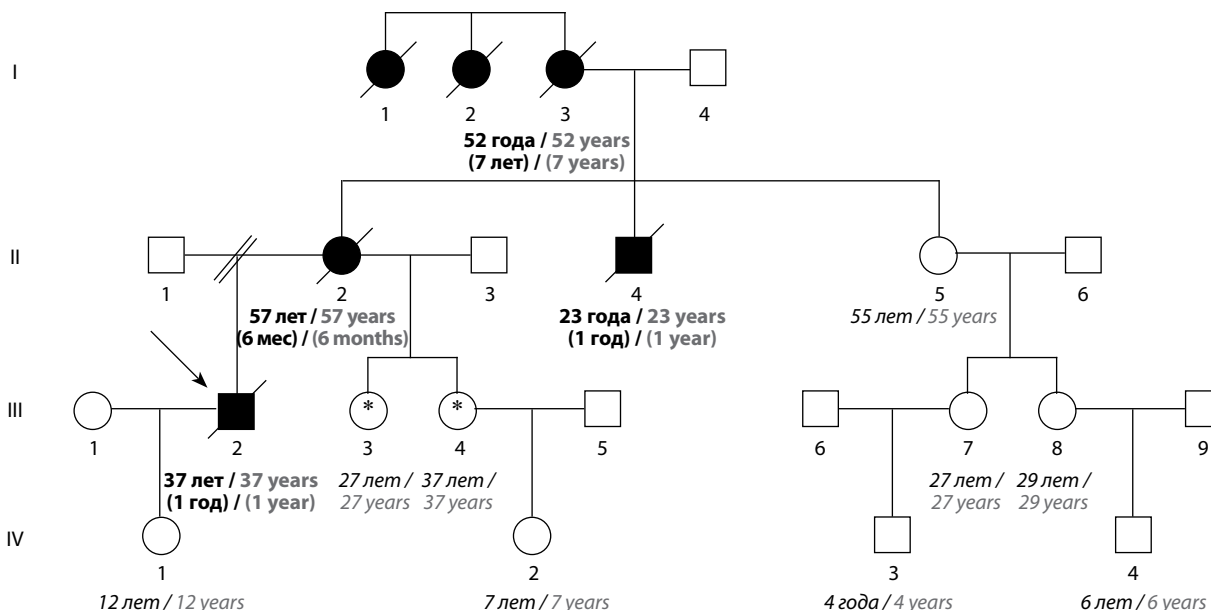


Рис. 1. Родословная пациента А. (стрелка). Полуужирным шрифтом обозначен возраст манифестации заболевания; в скобках — продолжительность заболевания; курсивом — возраст клинически здоровых членов семьи на момент составления родословной. Звездочкой отмечены клинически здоровые сестры пробанда, носительницы мутации L84V

Fig. 1. Family tree of patient A. (arrow). Age of disease onset is presented in bold; in brackets is presented the duration of the disease; age of clinically healthy family members at the time of the tree compilation is shown in italics. Asterisk indicates clinically healthy sisters of the proband, carriers of the L84V mutation

интактность чувствительных волокон периферических нервов.

С учетом клинических и нейрофизиологических признаков поражения верхнего и нижнего мотонейронов на уровне 3 сегментов (бульбарном, шейном, поясничном), исключения других возможных патологий и данных семейного анамнеза у пациента диагностирован БАС шейно-грудной формы. В соответствии с результатами проведенного дополнительного обследования (снижение жизненной емкости легких до 75 % от должной, значимая десатурация в период сна: индекс десатурации 10 при относительной норме до 5) начата неинвазивная вентиляция легких в ночные часы. Пациент продолжил амбулаторное наблюдение у невролога по месту жительства.

При молекулярно-генетическом исследовании у пациента обнаружена миссенс-мутация L84V в гетерозиготном состоянии в экзоне 4 гена SOD1 (рис. 2). В литературе впервые данная мутация описана Т. Siddique и соавт. в 1994 г. в США [15] и М. Аоки и соавт. в 1995 г. в Японии [16]. Это одна из немногих мутаций при БАС, которая ассоциирована с четким клиническим фенотипом заболевания: доминантное наследование, злокачественное течение, высокая (почти 100 %) пенетрантность и вероятная связь возраста манифестации с полом (у лиц женского пола симптомы манифестируют значительно позже). Есть работы, сообщающие о феномене антиципации при наследовании данной мутации [17].

Через 6 мес после консультации родственники пациента сообщили о его смерти. Таким образом, длительность течения заболевания в нашем клиническом

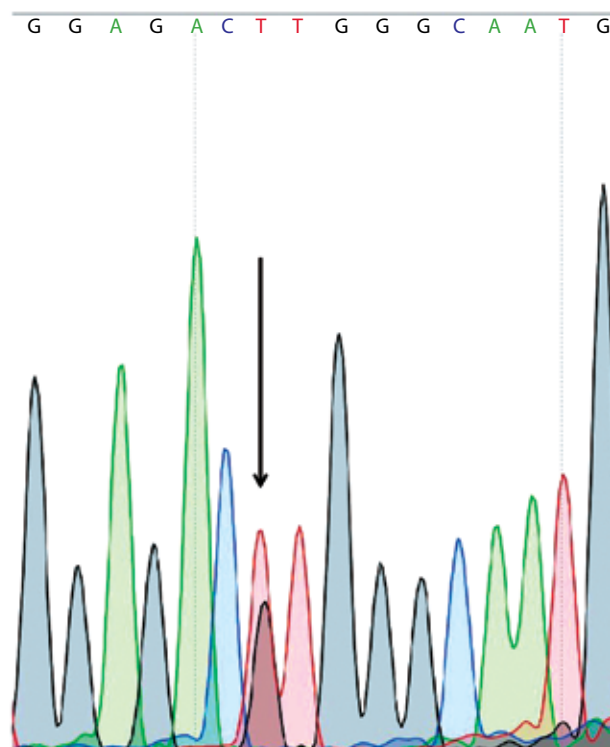


Рис. 2. Фрагмент сиквенса, содержащий мутацию в экзоне 4 гена SOD1. Стрелкой указана гетерозиготная замена с.253T>G (NM_000454.4), приводящая к замене аминокислоты лейцин на валин в 84-м положении белка SOD1

Fig. 2. Sequence fragment containing a mutation in the exon of the 4th SOD1 gene. The arrow indicates a heterozygous substitution c.253T>G (NM_000454.4) which results in amino acid residue leucine being substituted by valine in the 84th position of the SOD1

наблюдении составила 1 год. Также стало известно, что в это же время в возрасте 57 лет диагноз БАС был поставлен матери пациента, длительность заболевания в данном случае составила 6 мес.

В последующем за медико-генетическим консультированием обратились клинически здоровые сестры проба́нда по материнской линии (37 и 27 лет) с просьбой о выполнении генетического тестирования в целях поиска у них указанной мутации, при этом известно, что у старшей сестры есть дочь в возрасте 7 лет (см. рис. 1). После подписания информированного согласия проведена ДНК-диагностика, при которой у обеих женщин выявлено носительство мутации L84V в гетерозиготном состоянии. При повторной встрече и оглашении результатов ДНК-анализа женщинам была предоставлена следующая подробная информация, связанная с неоднозначностью трактовки данных генетического тестирования в этом конкретном случае:

- сложность генетики БАС и отсутствие полной уверенности в том, что данное заболевание у них когда-нибудь разовьется, несмотря на высокую пенетрантность выявленной мутации по данным литературы (риск заболевания не является абсолютным);
- в связи с молодым возрастом консультируемых и аутосомно-доминантным типом передачи мутации в их семье рассказано о возможности проведения преимплантационной и пренатальной ДНК-диагностики в случае планирования беременностей в будущем, что гарантирует рождение генетически здорового потомства.

Доклиническое медико-генетическое консультирование при боковом амиотрофическом склерозе

При проведении доклинического медико-генетического консультирования основой для прогноза развития какого-либо заболевания, в том числе БАС, является оценка родословной семьи. Необходимо задокументировать как минимум 3 поколения с указанием всех случаев БАС, лобно-височных и других деменций, паркинсонизма (эти синдромы могут быть ассоциированы с поражением мотонейрона), психиатрических расстройств и случаев суицида. На основании этого в зависимости от наличия отягощенного семейного анамнеза традиционно все случаи БАС делятся на 2 категории: семейные и спорадические. Очень часто клиницистами наличие генетической причины заболевания подразумевается именно в семейных случаях, что неверно, поскольку мутации во всех известных генах БАС идентифицированы и у пациентов без очевидного семейного анамнеза. Некоторые специалисты предлагают в качестве альтернативного определения использовать термин «наследственный БАС» [18].

Существует много причин, по которым случаи БАС, имеющие генетическую основу, проявляются

как спорадические. К ним относятся: аутосомно-рецессивный тип наследования (что при небольшом размере семьи не дает возможности выявить несколько больных сибсов), мутации *de novo*, низкая пенетрантность мутантного гена, случаи ложного отцовства, ошибочная постановка диагноза, ранняя смерть родственников по другим причинам, отсутствие информации о семье и др. Все это может приводить к ошибочной оценке генетического статуса проба́нда и остальных членов семьи.

Доклиническую ДНК-диагностику и медико-генетическое консультирование выполняют только для совершеннолетних родственников I степени родства пациента с установленной мутацией после подписания ими информированного согласия. У членов семьи, находящихся в группе риска, могут быть различные основания для их выполнения: уменьшить чувство неопределенности, составить принципиальные планы на будущее, сделать осознанный выбор в пользу конкретного образа жизни, принять решение о планировании семьи. В 2016 г. М. Venatar и соавт. предложили основные принципы и практические рекомендации для проведения доклинического медико-генетического консультирования при БАС [19], которые основаны на уникальном опыте группы неврологов, в течение 8 лет проводивших ДНК-диагностику и консультирование клинически здоровых родственников пациентов с семейными формами БАС. Авторы считают, что весь процесс работы в таких семьях должен включать как минимум 2 или 3 медико-генетических консультации (перед принятием решения, перед выполнением ДНК-диагностики, после получения результата ДНК-диагностики), указывая при этом, что допустимо проведение консультации по телефону. Рекомендован минимальный (1 нед) отрезок времени между 1-й консультацией и принятием решения о выполнении ДНК-диагностики, необходимый для усвоения информации и принятия обоснованного решения.

Основные принципы проведения доклинического медико-генетического консультирования при БАС [19]:

- медико-генетическое консультирование может быть выполнено только для совершеннолетних родственников I степени родства пациента с установленной мутацией;
- подписание добровольного информированного согласия;
- должны быть разъяснены обоснования для проведения ДНК-диагностики, а также обозначены ее ограничения;
- оценка психосоциальной готовности для выполнения данного тестирования;
- необходимы 2 или 3 медико-генетические консультации (перед принятием решения, перед проведением ДНК-диагностики, после получения результата ДНК-диагностики);

- минимальный отрезок времени между 1-й консультацией и принятием решения о проведении ДНК-диагностики – 1 нед;
- с учетом удаленности некоторых регионов и ограниченного числа специалистов, занимающихся генетикой БАС, допустимо проведение консультаций по телефону;
- консультируемое лицо в любое время может принять решение не выполнять ДНК-диагностику или не получать ее результаты;
- результаты тестирования не должны сообщаться другим лицам (включая членов семьи) без письменного согласия лица, прошедшего тестирование.

Независимо от характера доклинического генетического консультирования, у обследуемого должна быть оценена психосоциальная готовность к проведению тестирования. ДНК-диагностику следует отложить у лиц с психическими расстройствами, злоупотребляющих психоактивными веществами, имеющих суицидальные наклонности или не обладающих достаточной социальной поддержкой. Во время медико-генетического консультирования должны быть разъяснены обоснования для проведения ДНК-диагностики, а также обозначены ее ограничения. Положительный результат ДНК-диагностики не устраняет неопределенность относительно большого количества вопросов: о возрасте начала болезни, об ожидаемых симптомах и даже о том, разовьется ли данное заболевание вообще. Дополнительно в беседе необходимо затронуть тот факт, что в настоящее время не существует доказанных способов коррекции состояния здоровья, образа жизни или медицинских вмешательств, которые могли бы уменьшить риск развития БАС.

Существует определенная обеспокоенность в отношении предполагаемого психологического риска для лиц, подвергающихся доклиническому генетическому тестированию. По некоторым данным, для нейродегенеративных заболеваний повышенный уровень переживаний по поводу результатов генетического тестирования, проводимого после медико-генетического консультирования среди членов группы риска, является временным и клинически незначимым [20]. Однако психологический вред доклинического генетического тестирования конкретно для БАС не оценивался, а экстраполирование этих данных от других заболеваний с учетом особенностей генетики БАС представляется затруднительным.

В описанном клиническом случае родственники пациента были проинформированы лечащим врачом о возможности такого исследования при получении положительных результатов молекулярно-генетической диагностики пациента. Сестры пациента обратились с данным вопросом к врачу-неврологу, у которого наблюдался их брат, через 6 мес после его смерти. Также известно, что незадолго до этого умерла

их мать, имеющая подобный клинический диагноз (молекулярно-генетическая диагностика не выполнялась). Первая медико-генетическая консультация (момент обсуждения принятия решения) проводилась удаленно, поскольку семья проживает в отдаленном от Москвы регионе. Окончательное решение сестры пациента приняли спустя месяц, в связи с чем обратились в специализированное лечебное учреждение для сдачи крови и подписания информированного согласия, где были повторно обговорены все положительные и отрицательные моменты выполнения данной диагностики (2-я медико-генетическая консультация). Через 3 мес после сдачи анализа крови в целях обсуждения результатов ДНК-диагностики была проведена лично 3-я медико-генетическая консультация. Таким образом, в этом клиническом случае у консультируемых было много времени для принятия продуманного взвешенного решения: от момента получения информации о данной возможности до момента получения результатов прошло около 10 мес, период между 1-м и 3-м медико-генетическими консультированиями составил 4 мес. Вероятнее всего, стимулом для обращения за доклинической консультацией сестер пробанда стала смерть их матери вскоре после брата, имеющей подобный диагноз, а также потребность в планировании рождения здоровых детей в будущем.

По нашим данным, частота обращений за доклиническим медико-генетическим консультированием среди родственников пациентов с БАС небольшая. Однако следует заметить, что вопрос о наследовании заболевания врачу-неврологу задают многие, в связи с получением информации такого рода из литературы, пациентских организаций, сети Интернет и др. Таким образом, частота обращения за доклиническим медико-генетическим консультированием напрямую зависит от правильного информирования пациента и его родственников о природе заболевания и рациональности данного исследования. Доклиническое медико-генетическое консультирование возможно только в ситуациях с верифицированным генетическим вариантом у пациента, что может объяснять небольшое количество подобных обращений.

На сегодня существует целый ряд факторов, по причине которых все чаще возникает вопрос о ДНК-диагностике БАС как среди самих клинически здоровых родственников пациента, так и среди специалистов, работающих с такими семьями. Этими факторами являются: глубоко инвалидирующая клиническая картина заболевания, его неуклонно прогрессирующий тип течения, короткая продолжительность жизни после манифестации, большие финансовые и эмоциональные затраты членов семьи для обеспечения адекватной паллиативной помощи пациенту, постоянно появляющиеся новые данные в области генетики БАС и их до-

ступность вниманию пациента и родственников (Интернет и др.). Таким образом, представляется целесообразным ознакомление с этими рекомендациями не только медицинских генетиков, но и врачей других специальностей, осуществляющих по-

мощь пациентам с БАС. Возможно, в будущем это направление станет более перспективным с учетом определенных тенденций к появлению инновационных методов молекулярной медицины, включая генную терапию [21].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 16-04-01 662).

Financing. The study was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research (grant No. 16-04-01 662).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Byrne S., Walsh C., Lynch C. et al. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(6):623–7. DOI: 10.1136/jnnp.2010.224501. PMID: 21047878.
2. Vajda A., McLaughlin R.L., Heverin M. et al. Genetic testing in ALS: a survey of current practices. *Neurology* 2017;88(10):991–9. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003686. PMID: 28159885.
3. Roggenbuck J., Quick A., Kolb S.J. Genetic testing and genetic counseling for amyotrophic lateral sclerosis: an update for clinicians. *Genet Med* 2017;19(3):267–74. DOI: 10.1038/gim.2016.107. PMID: 27537704.
4. Rosen D.R., Siddique T., Patterson D. et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic. *Nature* 1993;364(6435):362. DOI: 10.1038/364362c0. PMID: 8332197.
5. Veldink J.H. ALS genetic epidemiology 'How simplex is the genetic epidemiology of ALS?' *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88(7):537. DOI: 10.1136/jnnp-2016-315469. PMID: 28209650.
6. Абрамычева Н.Ю., Лысогорская Е.В., Шпилюкова Ю.А. и др. Молекулярная структура бокового амиотрофического склероза в российской популяции. *Нервно-мышечные болезни* 2016;6(4):21–7. [Abramycheva N.Yu., Lysogorskaya E.V., Shpilyukova Yu.S. et al. Molecular structure of amyotrophic lateral sclerosis in Russian population. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2016;6(4):21–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17 650/2222-8721-2016-6-4-21-27.
7. Abramycheva N.Y., Lysogorskaia E.V., Stepanova M.S. et al. C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion in ALS patients from the Central European Russia population. *Neurobiol Aging* 2015;36(10):2908.e5–9. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.07.004. PMID: 26254955.
8. Lysogorskaia E.V., Abramycheva N.Y., Zaharova M.N. Genetic studies of Russian patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015;17(1–2):135–41. DOI: 10.3109/21678421.2015.1107100. PMID: 26551617.
9. Boeve B.F., Boylan K.B., Graff-Radford N.R. et al. Characterization of frontotemporal dementia and/or amyotrophic lateral sclerosis associated with the GGGGCC repeat expansion in C9ORF72. *Brain* 2012;135(3):765–83. DOI: 10.1093/brain/awt004. PMID: 22366793.
10. Andersen P.M., Nilsson P., Keränen M.L. et al. Phenotypic heterogeneity in motor neuron disease patients with CuZn-superoxide dismutase mutations in Scandinavia. *Brain* 1997;120(10):1723–37. PMID: 9365366.
11. Felbecker A., Camu W., Valdmans P.N. et al. Four familial ALS pedigrees discordant for two SOD1 mutations: are all SOD1 mutations pathogenic? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(5):572–7. DOI: 10.1136/jnnp.2009.192310. PMID: 20460594.
12. Mandich P., Mantero V., Verdiani S. et al. Complexities of genetic counseling for ALS: a case of two siblings with discordant genetic test results. *J Genet Couns* 2015;24(4):553–7. DOI: 10.1007/s10897-015-9831-y. PMID: 25843563.
13. Weishaupt J.H., Waibel S., Birve A. et al. A novel optineurin truncating mutation and three glaucoma-associated missense variants in patients with familial amyotrophic lateral sclerosis in Germany. *Neurobiol Aging* 2013;34(5):1516.e9–15. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.09.007. PMID: 23062601.
14. Blitterswijk M., Vlam L., Es M.A. et al. Genetic overlap between apparently sporadic motor neuron diseases. *PLoS One* 2012;7(11):e48983. DOI: 10.1371/journal.pone.0048983. PMID: 23155438.
15. Siddique T., Deng H., Hentati A. Identification of new mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Hum Genet* 1994;55(Suppl 3):A1419.
16. Aoki M., Abe K., Houi K. et al. Variance of age at onset in a Japanese family with amyotrophic lateral sclerosis associated with a novel Cu/Zn superoxide dismutase mutation. *Ann Neurol* 1995;37(5):676–9. DOI: 10.1002/ana.410370518. PMID: 7755363.
17. Iwai K., Yamamoto M., Yoshihara T. et al. Anticipation in familial amyotrophic lateral sclerosis with SOD1-G93S mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(6):819–22. DOI: 10.1136/jnnp.72.6.819. PMID: 12023436.
18. Stewart H.G., Andersen P.M. Neurophysiology of hereditary amyotrophic lateral sclerosis. In: *Clinical Neurophysiology of Motor Neuron Diseases*. Ed. A. Eisen. Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 2004. Pp. 543–562.
19. Benatar M., Stanislaw C., Reyes E. et al. Presymptomatic ALS genetic counseling and testing: experience and recommendations. *Neurology* 2016;86(24):2295–302. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002773. PMID: 27194384.
20. Lerman C., Croyle R.T., Tercyak K.P., Hamann H. Genetic testing: psychological aspects and implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(6):819–20. DOI: 10.1136/jnnp.72.6.819. PMID: 12023436.
21. Boulis N., O'Connor D., Donsante A. Molecular and cellular therapies for motor neuron diseases. Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 2017. P. 321.

Статья поступила: 12.10.2017. **Принята в печать:** 30.11.2017.

Article received: 12.10.2017. **Accepted for publication:** 30.11.2017.