

Клинические случаи

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Монахова А.В.¹, Влодавец Д.В.^{1,2}, Канивец И.В.^{3,4}

Особенности генетической диагностики мерозин-дефицитной мышечной дистрофии (клинический случай)

¹Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, 125412, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117513, Москва, Россия;

³ООО «Геномед», 107014, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Мерозин-дефицитная мышечная дистрофия представляет собой редкое нервно-мышечное заболевание, характеризующееся диффузной мышечной гипотонией и мышечной слабостью, ригидностью позвоночника, сколиозом, контрактурами крупных суставов, нарушением дыхания, эпилептическими приступами. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и возникает в результате биаллельных вариантов в гене *LAMA2*. В данном гене описаны все типы нарушений нормальной нуклеотидной последовательности (однонуклеотидные варианты, вариации числа копий ДНК), что может приводить к трудностям генетического поиска. Совокупность особенностей фенотипа (гипомимия, вытянутое лицо, офтальмопарез, мышечная гипотония и слабость, ригидность позвоночника, контрактуры крупных суставов), результатов лабораторных и инструментальных исследований (повышение уровня активности креатинфосфокиназы в крови, лейкопатический паттерн на магнитно-резонансной томографии головного мозга) поможет выбрать правильную тактику диагностического поиска. В настоящей статье мы представляем клинический случай пациентки с тремя выявленными вариантами в гене *LAMA2*: двумя точечными заменами (с.4048С>Т и с.4860+75G>С) и делецией 2-го и 3-го экзонов. Использование нескольких методов генетического тестирования (высокопроизводительного секвенирования, хромосомного микроматричного анализа, секвенирования по Сэнгеру) позволило установить диагноз, что привело к успешному проведению пренатальной диагностики и рождению здоровых сибсов.

Ключевые слова: врождённые мышечные дистрофии; врождённые миопатии; мерозин-дефицитная мышечная дистрофия; *LAMA2*; хромосомный микроматричный анализ

Для цитирования: Монахова А.В., Влодавец Д.В., Канивец И.В. Особенности генетической диагностики мерозин-дефицитной мышечной дистрофии (клинический случай). *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2024; 5(4): 218–224. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2024-5-4-218-224> <https://elibrary.ru/peuppee>

Для корреспонденции: Монахова Анастасия Вячеславовна, e-mail: stasya1803@mail.ru

Участие авторов:

Монахова А.В. — написание текста;
Влодавец Д.В. — концепция, редактирование текста;
Канивец И.В. — редактирование текста.
Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 13.11.2024

Принята к печати 25.11.2024

Опубликована 31.01.2025

Anastasia V. Monakhova¹, Dmitry V. Vlodavets^{1,2}, Dmitry V. Kanivets^{3,4}

Features of the genetic diagnosis of merosin-deficient muscular dystrophy (a clinical case)

¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 125412, Russian Federation;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117513, Russian Federation;

³Genomed LLC, Moscow, 107014, Russian Federation;

⁴Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, 125993, Russian Federation

ABSTRACT

Merosin-deficient muscular dystrophy is a rare neuromuscular disease characterized by diffuse muscular and epileptic seizures. The disease is inherited in an autosomal recessive type and occurs as a result of biallelic variants in the *LAMA2* gene. In this gene there are described all types of violations of the normal nucleotide sequence (single nucleotide variants, variations in the number of DNA copies) which can lead to difficulties in genetic search. The combination of phenotype features (hypomimia, elongated face, ophthalmoparesis, muscle hypotonia, and weakness,

spinal rigidity, contractures of large joints), laboratory and instrumental research results (increased activity of creatinephosphokinase in the blood, leukopathy on brain MRI) will help you choose the right diagnostic search tactics. In this article, we present a clinical case of a patient with three identified variants in the *LAMA2* gene: two point substitutions (c.4048C>T and c.4860+75G>C) and deletion of exons 2 and 3. The use of several methods of genetic testing (high-throughput sequencing, chromosomal microarray analysis, Sanger sequencing) allowed the establishing of the diagnosis, which subsequently led to successful prenatal diagnosis and the birth of healthy siblings.

Keywords: congenital muscular dystrophy; CMD; congenital myopathy; merosin-deficient muscular dystrophy; *LAMA2*; chromosome microarray analysis

For citation: Monakhova A.V.; Vlodavets D.V., Kanivets I.V. Features of the genetic diagnosis of merosin-deficient muscular dystrophy (a clinical case). *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana* (L.O. Badalyan Neurological Journal). 2024; 5(4): 218–224. (In Russ.)
https://doi.org/10.46563/2686-8997-2024-5-4-218-224
https://elibrary.ru/peupee

For correspondence: Anastasia V. Monakhova, e-mail: stasya1803@mail.ru

Contribution:

Monakhova A.V. — writing text;

Vlodavets D.V. — concept, editing;

Kanivets I.V. — editing.

All co-authors — approval of the final version of the manuscript, responsibility for the integrity of all parts of the manuscript.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: November 13, 2024

Accepted: November 11, 2024

Published: January 31, 2024

Введение

Биаллельные варианты в гене *LAMA2* могут приводить к двум клиническим фенотипам: врождённой мерозин-дефицитной мышечной дистрофии 1А типа (ВМД 1А, ОМIM #607855) и поясно-конечностной мышечной дистрофии аутосомно-рецессивной, тип 23 (ОМIM #618138) [1–3]. ВМД 1А проявляется на 1-м году жизни диффузной мышечной гипотонией и тяжёлой задержкой моторного развития, характеризуется ранним возникновением дыхательных и ортопедических осложнений. Поясно-конечностная мышечная дистрофия, тип Р23, дебютирует в детстве или во взрослом возрасте, имеет более благоприятное течение с сохранением способности к самостоятельной ходьбе [4]. Лабораторно-инструментальная диагностика ВМД 1А обычно не представляет сложностей: для неё характерно повышение уровня активности креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови в 4–5 раз и более в первые годы от начала заболевания и специфические изменения на магнитно-резонансной томограмме (МРТ) головного мозга в виде повышения сигнала от белого вещества в режимах T2 и FLAIR, иногда сочетающиеся со структурными дефектами головного мозга (кортикальной дисплазией, полимикрогрией, лиссэнцефалией) [1].

Согласно эпидемиологическим исследованиям, частота ВМД 1А колеблется в пределах 1,36–20,00 случаев на 1 млн [5]. Оценка распространённости ВМД 1А на основании популяционно-генетических баз данных, считающихся более достоверными, во всём мире составляет 8,3 случая на 1 млн и варьирует от 1,79 на 1 млн у жителей Восточной Азии до 10,1 на 1 млн у европейцев [6].

Ген *LAMA2* кодирует $\alpha 2$ -субъединицу ламинина- $\alpha 2$, или мерозина — основного компонента базальной мембраны скелетной мышечной клетки. Белок ламинин- $\alpha 2$ опосредует прикрепление, миграцию и организацию клеток в ткани во время эмбриональ-

ного развития, а постнатально выполняет важнейшую каркасную функцию, связывая внеклеточный матрикс с внутриклеточным цитоскелетом. Следовательно, потеря $\alpha 2$ -субъединицы ламинина приводит к значимому повреждению скелетных мышц и их слабости [6].

В гене *LAMA2* описаны все виды нарушений нормальной нуклеотидной последовательности. По состоянию на август 2024 г. в Лейденской открытой базе данных вариантов зарегистрировано 2654 варианта нуклеотидной последовательности в гене *LAMA2*, среди которых патогенными являются 500 уникальных неповторяющихся вариантов. По расположению в гене уникальные патогенные варианты нуклеотидной последовательности распределились следующим образом: большинство вариантов находится в кодирующей области — 68,6%; затрагивают регионы сплайсинга 19,8%; находятся в интронной области — 2,2%; затрагивают несколько регионов — 1,4%; локализируются в области старт—кодона — 0,2%; расположение 7,8% вариантов неизвестно [7]. В гене *LAMA2* описана достаточно высокая частота вариаций числа копий (copy number variation, CNV) — по данным разных авторов, до 15,6% [8] и даже 18,4% всех изменений ДНК [9]. Значительная частота крупных делеций и дупликаций во многих случаях обуславливает необходимость применения не только высокопроизводительного секвенирования, но и методов поиска CNV, таких как мультиплексная лигазная полимеразная цепная реакция и хромосомный микроматричный анализ (ХМА).

Имеются многочисленные данные о том, что патогенные варианты нуклеотидной последовательности могут возникать не только в кодирующей области ДНК, но и глубоко внутри интронов. Изменения ДНК, расположенные на расстоянии более 100 пар оснований от экзон-интронных соединений, чаще всего приводят к включению псевдоэкзона из-за активации неканонических сайтов сплайсинга или из-

менений регуляторных элементов сплайсинга. Кроме того, глубокие интронные варианты могут нарушать регуляторные мотивы транскрипции и гены некодирующей РНК [10]. Чем длиннее ген, тем выше вероятность того, что он будет затронут патогенными вариантами нуклеотидной последовательности [11]. Именно по этой причине многочисленные значимые глубокие интронные мутации в основном были описаны в длинных генах, которые ассоциированы в том числе с нервно-мышечными заболеваниями, например, мышечными дистрофиями Дюшенна и Беккера [12, 13], пояснично-конечностной мышечной дистрофией с аутосомно-доминантным наследованием, тип 4 [14], врожденной миопатией 1В типа [15].

LAMA2 также является крупным геном, состоящим из 65 экзонов и кодирующим протеин молекулярной массой 390 кДа [9], поэтому глубокие интронные варианты нуклеотидной последовательности в нём, теоретически, также могут иметь клиническое значение.

Мы представляем клинический случай ВМД 1А с особенностями семейной генетической диагностики.

Клинический случай

В 2016 г. в Научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева поступила девочка 3,5 лет с жалобами на мышечную слабость, ограничение движений в крупных суставах, невозможность ходить. Из анамнеза было известно, что ребенок от 4-й беременности, протекавшей на фоне гестоза в III триместре, также отмечалось слабое шевеление плода. Роды 2-е срочные, в связи со слабостью родовой деятельности применялась стимуляция окситоцином. Ребёнок родился с массой тела 4050 г, длиной 53 см, оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. С рождения отмечался симптомокомплекс «вялого ребёнка»: диффузная мышечная гипотония, поза «лягушки», отсутствие рефлексов новорождённых, по поводу чего ребёнок на 1-м месяце жизни наблюдался в отделении патологии новорождённых. С рождения отмечалась задержка моторного развития: девочка научилась удерживать голову в вертикальном положении в 4 мес, сидеть посаженной в 12 мес, при этом психоречевое развитие соответствовало норме. В возрасте 2 мес ребёнку диагностирован подвывих головки правого тазобедренного сустава, в связи с чем проводилось кокситное гипсование до 7,5 мес жизни. С 1,5 лет у девочки начали формироваться контрактуры тазобедренных и голеностопных суставов с двух сторон, позже стало заметно ограничение движений в локтевых и коленных суставах.

При поступлении во 2-е детское психоневрологическое отделение в возрасте 3,5 лет в неврологическом статусе наблюдались нормальное когнитивное развитие, дизартричная фразовая речь. Черепно-мозговая иннервация: обращают на себя внимание гипомимия, ослабленное жевание, постоянно приоткрытый рот. Рефлекторно-двигательная сфера: вертикально голо-

ву удерживает, из положения лежа не поднимает. Поворачивается на бок в обе стороны. Самостоятельно не садится, посаженная сидит устойчиво. Положителен «симптом свободных «надплечий». Опоры на ноги нет. Диффузная мышечная гипотония. Сухожильные рефлексы с рук и ног не вызываются. Мышечная сила снижена: в руках в проксимальных отделах до 2 баллов, в дистальных отделах — до 3 баллов, в ногах — до 3 баллов. Чувствительные нарушения отсутствуют. Выражены ортопедические деформации: сгибательно-пронационные контрактуры локтевых суставов, сгибательные контрактуры тазобедренных суставов, сгибательные контрактуры коленных суставов, эквинусно-варусно-приведённые деформации стоп.

В Институте ребёнку проведено комплексное обследование. Уровень активности креатининфосфокиназы в крови составил 351 ЕД/л. Электроэнцефалография (стимуляционная и игольчатая) показала первично-мышечный характер поражения (снижение амплитуд М-ответов, снижение длительности потенциалов двигательных единиц, ускорение рекрутирования, турно-амплитудный анализ ниже нормы). По данным МРТ головного мозга выявлено диффузное повышение сигнала от белого вещества в режимах T2 и STIR (рис. 1). По результатам МРТ мышц нижних конечностей выявлено диффузное поражение мышц бедра (степень жировой инфильтрации 2б по классификации Е. Меркури) и задней группы мышц голени (степень жировой инфильтрации 3 по классификации Е. Меркури) (рис. 2). Проведена биопсия мышечной ткани: по данным анализа биопсии грубо выражены признаки мышечной дистрофии, иммуногистохимически определяется тотальное отсутствие мерозина ($\alpha 2$ -ламиниана).

Учитывая характерную для ВМД 1А клинко-диагностическую картину, ребёнку было рекомендовано проведение генетической диагностики — секвенирование всего экзона. По результатам исследования в гене *LAMA2* у девочки-пробанда были выявлены следующие варианты нуклеотидной последовательности:

- *chr6:129637306C>T*, hg38: (*c.4048C>T p.Arg1350Ter*) — вариант приводит к терминации синтеза белка, в ClinVar описан как патогенный, присутствует в популяционных базах данных в гетерозиготном состоянии;
- *chr6:129366436G>C*, hg38: *c.4860+75G>C* — вариант находится в 33-м интроне, в некодирующей области, ранее не описан. На момент проведения анализа (2016 г.) вариант был классифицирован лабораторией как имеющий неизвестное клиническое значение.

С целью уточнения фазы найденных вариантов в гене *LAMA2* ребёнку и родителям проведено секвенирование по Сэнгеру. Вариант *c.4048C>T (p.Arg1350Ter)* был обнаружен у матери, вариант *c.4860+75G>C* — у отца ребёнка. Таким образом, доказано *транс*-положение выявленных вариантов.

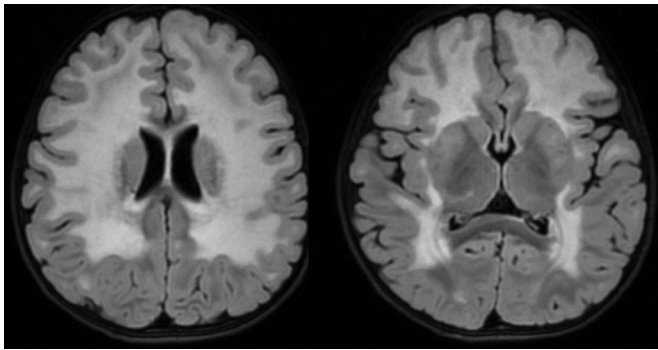


Рис. 1. МРТ головного мозга, T2-FLAIR взвешенные изображения.

Регистрируется диффузный гиперинтенсивный сигнал от белого вещества головного мозга.

Fig. 1. Brain MRI, T2-FLAIR weighted images.

A diffuse hyperintensive signal from the white matter of the brain is recorded.

Распределение вариантов в гене *LAMA2* в семье

Distribution of variants in the *LAMA2* gene in the family

	chr6:129637306C>T, (c.4048C>T), hg38	chr6:129687581G>C (c.4860+75G>C), hg38	Делеция 2-го и 3-го экзонов гена <i>LAMA2</i> Deletion of 2 and 3 exons of the <i>LAMA2</i> gene
Пробанд Proband	+	+	+
Отец Father	—	+	+
Мать Mother	+	—	—
Сибс (плод) Sibling (fetus)	—	+	+

Однако, учитывая отсутствие других пациентов, у которых данный интронный вариант был описан как причина заболевания, и высокую частоту встречаемости CNV в гене *LAMA2*, было рекомендовано проведение ХМА. Поскольку на тот момент мама ребёнка сообщила о наступлении беременности, было принято решение о проведении биопсии ворсин хориона и проведении ХМА выделенной из них ДНК.

Исследование выполняли на микроматрице, содержащей 2,67 млн маркеров с использованием системы анализа «Геноскан 3000» (РУ № ФСР 2010/08511). В результате исследования у плода была детектирована делеция участка 6-й хромосомы с позиции 128960155 до позиции 129068454 (hg38) размером 108299 п. н. Таким образом, выяснилось, что в область делеции попадают 2-й и 3-й экзоны гена *LAMA2* (NM_000426). В дальнейшем проведено обследование всей семьи на носительство данной делеции и установлено, что у пробанда и отца ребёнка имеется эта CNV. Параллельно было выполнено секвенирование по Сэнгеру вариантов *c.4048C>T* и *c.4860+75G>C* у плода — обнаружена интронная точковая замена. Таким образом, при ДНК-диагностике семьи и плода выявлено, что здоровый отец пробанда и плод имели 2 варианта в гене *LAMA2* (крупная делеция 2-го

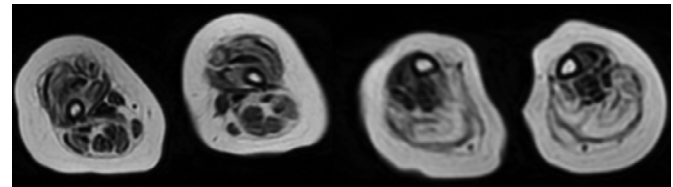


Рис. 2. T2-взвешенные изображения мышц бедра и голени.

Отмечается диффузное поражение мышц бедра и голени с наибольшей вовлечённостью *mm. soleus*, *mm. gastrocnemius*, *mm. soleus*, *mm. flexor digitorum longus*, *mm. flexor hallucis longus*, *mm. plantaris longus*.

Fig. 2. T2 weighted images of thigh and shin muscles.

There is noted a diffuse lesion of the thigh and lower leg muscles with the greatest involvement of *mm. soleus*, *mm. gastrocnemius*, *mm. soleus*, *mm. flexor digitorum longus*, *mm. flexor hallucis longus*, *mm. plantaris longus*.

и 3-го экзонов гена *LAMA2* и глубокая интронная мутация), расположенных на одном аллеле, поэтому прогноз для плода был определён как благоприятный (таблица), мать оказалась здоровой носительницей нонсенс-мутации *c.4048C>T*, а пробанд — носительницей всех выявленных вариантов в гене *LAMA2*.

Обсуждение

У наблюдаемой нами девочки клиническая картина заболевания была типичной для ВМД 1А: дебют внутриутробно со слабого шевеления плода, симптомокомплекс «вялого ребёнка» при рождении, тяжёлая задержка моторного развития при сохранённых когнитивных функциях, рано сформировавшиеся ортопедические деформации, в том числе контрактуры в локтевых суставах. Результаты лабораторно-инструментальной диагностики также полностью соответствовали диагнозу. Уровень активности КФК у ребенка в 2 раза превышал норму, что является характерным признаком ВМД, причём, как правило, в первые годы после дебюта заболевания показатели активности КФК наибольшие и при ВМД 1А могут превышать 1000 ЕД/л [1]. У ребёнка уже на 1-м осмотре отмечалась выраженная мышечная гипотрофия, поэтому показатели активности КФК не достигали

очень высоких значений. По данным электронейромиографии зарегистрированы первично-мышечные изменения, которые наблюдаются у большинства пациентов с ВМД. МРТ нижних конечностей выявила специфический паттерн поражения мышц: наибольшую вовлечённость задней группы мышц бедра и голени, характерный именно для ВМД 1А [16]. Наличие на МРТ головного мозга поражения белого вещества в виде диффузного гиперинтенсивного сигнала в режимах T2-ВИ и STIR является отличительным и диагностически важным критерием ВМД 1А [17]. Биопсия мышечной ткани подтвердила диагноз. Однако, учитывая планы семьи на деторождение в будущем, было необходимо проведение генетической диагностики для определения вариантов нуклеотидной последовательности, приведших к развитию заболевания. Было рекомендовано проведение полноэкзомного секвенирования, поскольку большинство каузативных вариантов в гене *LAMA2* находятся в кодирующей области [7], а также с целью дифференциальной диагностики заболеваний, имеющих сходные клинические проявления. Полноэкзомное секвенирование, выполненное в 2016 г., детектировало два варианта в гене *LAMA2* в компаунд-гетерозиготном состоянии. Вариант *c.4048C>T (p.Arg1350Ter)* приводит к терминации синтеза белка, был ранее описан как патогенный у пациентов с ВМД 1А [18]. Данный вариант повреждает одну из копий гена *LAMA2*, что приводит к отсутствию синтеза белка мерозина с этого аллеля. Вариант *c.4860+75G>C* находится глубоко в интронной области, ранее в базах данных не зарегистрирован и, согласно современным предсказательным алгоритмам, не влияет на сплайсинг. Однако данная информация не была доступна на момент проведения сегрегационного анализа семьи. Аутосомно-рецессивный тип наследования ВМД 1А и отсутствие информации от предсказательных алгоритмов и данных функционального анализа варианта *c.4860+75G>C* обусловили необходимость дальнейшей генетической диагностики с целью поиска вариантов числа копий в гене *LAMA2*.

Следующим этапом был выполнен ХМА, поскольку это исследование позволяет с высокой точностью определять CNV по всему геному. Учитывая высокую встречаемость каузативных CNV в гене *LAMA2*, для поиска варианта на 2-м аллеле данного гена был рекомендован именно ХМА.

По результатам ХМА у пробанда, сибса и отца выявлена делеция участка 6 хромосомы с позиции 128960155 до позиции 129068454 (hg38) размером 108299 п.н., затрагивающая 2-й и 3-й экзоны гена *LAMA2* (NM_000426). Вариант *c.4860+75G>C* также найден у сибса (плода) и отца ребёнка. Таким образом, интронная замена и микроделеция участка 6 хромосомы находятся на одном аллеле, но именно делеция 2–3-го экзонов *LAMA2* нарушает синтез белка мерозина.

Заключение

Ген *LAMA2* расположен на 6-й хромосоме и является крупным геном, в котором встречаются все возможные варианты нуклеотидной последовательности. Мутации, повреждающие синтез белка с обоих аллелей гена *LAMA2*, приводят к развитию ВМД 1А (аутосомно-рецессивный тип наследования). Описанный клинический случай демонстрирует важность своевременного выбора правильной тактики генетической диагностики при мерозинопатии. Поскольку секвенирование всего экзона и анализ панелей генов, используемые при подозрении на генетические нервно-мышечные заболевания, не гарантируют выявления CNV, особенно имеющих малый размер, использование ХМА в случаях, подобных описанному нами, позволяет сократить время и стоимость диагностического поиска.

Невыявление структурных вариантов при секвенировании не исключает их наличия у пациента. Типичная клиническая картина заболевания и результаты лабораторно-инструментальных методов обследования (уровень активности КФК, МРТ головного мозга и мышц, электронейромиография, биопсия мышечной ткани) помогают сузить круг поиска и определить таргетный ген. Однако стоит критически оценивать найденные варианты нуклеотидной последовательности и, даже несмотря на то, что они находятся в целевом гене, проверять их патогенность с использованием доступных компьютерных алгоритмов. Так, один из выявленных вариантов оказался каузативным, повреждал один из аллелей и приводил к нарушению синтеза полноразмерного белка мерозина. Другой выявленный точечный вариант, находившийся глубоко в интроне, на самом деле являлся доброкачественным и не оказывал влияния на продукцию белка. Валидирование семьи оказалось необходимым для определения значимости выявленных вариантов. Проведение ХМА позволило выявить гетерозиготную делецию в гене *LAMA2* у пробанда, её отца и сибса. Сочетанное проведение нескольких методов генетического поиска (высокопроизводительного секвенирования, ХМА, секвенирования по Сэнгеру) привело к окончательному установлению диагноза пробанду, успешному проведению пренатальной диагностики и рождению здорового ребёнка в семье. В дальнейшем полученные данные также могут использоваться для преимплантационного генетического тестирования в данной семье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Oliveira J., Parente Freixo J., Santos M., Coelho T. *LAMA2* Muscular Dystrophy. 2012 Jun 7 [Updated 2020 Sep 17]. In: GeneReviews®. Seattle, WA: University of Washington; 1993–2024. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK97333>
2. Сидорова О.П., Котов А.С., Бунак М.С., Филюшкин Ю.Н. Новая классификация поясно-конечностной мышечной дистрофии. *Нервно-мышечные болезни*. 2022; 12(3): 10–6. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2022-12-3-10-16> <https://elibrary.ru/lscmfh>
3. Заваденко Н.Н., Влодавец Д.В., Л.О. Бадалян и современные достижения в изучении наследственных нервно-мышечных за-

- болеваний. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2020; 1(1): 64–72. <https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-01-64-72> <https://elibrary.ru/runsj>
- Oliveira J., Gruber A., Cardoso M., Taipa R., Fineza I., Gonçalves A., et al. LAMA2 gene mutation update: Toward a more comprehensive picture of the laminin- $\alpha 2$ variome and its related phenotypes. *Hum. Mutat.* 2018; 39(10): 1314–37. <https://doi.org/10.1002/humu.23599>
 - Lake N.J., Phua J., Liu W., Moors T., Axon S., Lek M. Estimating the prevalence of LAMA2 congenital muscular dystrophy using population genetic databases. *J. Neuromuscul. Dis.* 2023; 10(3): 381–7. <https://doi.org/10.3233/jnd-221552>
 - Yurchenco P.D., McKee K.K., Reinhard J.R., Rüegg M.A. Laminin-deficient muscular dystrophy: Molecular pathogenesis and structural repair strategies. *Matrix Biol.* 2018; 71–72: 174–87. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.11.009>
 - <https://databases.lovd.nl/shared/genes/LAMA2/graphs>
 - Tan D., Ge L., Fan Y., Chang X., Wang S., Wei C., et al. Natural history and genetic study of LAMA2-related muscular dystrophy in a large Chinese cohort. *Orphanet J. Rare Dis.* 2021; 16(1): 319. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01950-x>
 - Oliveira J., Gonçalves A., Oliveira M.E., Fineza I., Pavanello R.C., Vainzof M., et al. Reviewing large LAMA2 deletions and duplications in congenital muscular dystrophy patients. *J. Neuromuscul. Dis.* 2014; 1(2): 169–79.
 - Vaz-Drage R., Custódio N., Carmo-Fonseca M. Deep intronic mutations and human disease. *Hum. Genet.* 2017; 136(9): 1093–11. <https://doi.org/10.1007/s00439-017-1809-4>
 - Lopez-Bigas N., Audit B., Ouzounis C., Parra G., Guigo R. Are splicing mutations the most frequent cause of hereditary disease? *FEBS Lett.* 2005; 579: 1900–3. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.02.047>
 - Gonorazky H., Liang M., Cummings B., Lek M., Micallef J., Hawkins C., et al. RNAseq analysis for the diagnosis of muscular dystrophy. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2016; 3(1): 55–60. <https://doi.org/10.1002/acn3.267>
 - Greer K., Mizzi K., Rice E., Kuster L., Barrero R.A., Bellgard M.I., et al. Pseudoexon activation increases phenotype severity in a Becker muscular dystrophy patient. *Mol. Genet. Genom. Med.* 2015; 3(4): 320–6. <https://doi.org/10.1002/mgg3.144>
 - Blázquez L., Aiastui A., Goicoechea M., Martins de Araujo M., Avril A., Beley C., et al. In vitro correction of a pseudoexon-generating deep intronic mutation in LGMD2A by antisense oligonucleotides and modified small nuclear RNAs. *Hum. Mutat.* 2013; 34(10): 1387–95. <https://doi.org/10.1002/humu.22379>
 - Monnier N., Ferreiro A., Marty I., Labarre-Vila A., Mezin P., Lunardi J. A homozygous splicing mutation causing a depletion of skeletal muscle RYR1 is associated with multi-minicore disease congenital myopathy with ophthalmoplegia. *Hum. Mol. Genet.* 2003; 12(10): 1171–8. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddg121>
 - Sakr H.M., Fahmy N., Elsayed N.S., Abdulhady H., El-Sobky T.A., Saadawy A.M., et al. Whole-body muscle MRI characteristics of LAMA2-related congenital muscular dystrophy children: An emerging pattern. *Neuromuscul. Disord.* 2021; 31(9): 814–23. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2021.06.012>
 - Magri F., Brusa R., Bello L., Peverelli L., Del Bo R., Govoni A., et al. Limb girdle muscular dystrophy due to LAMA2 gene mutations: new mutations expand the clinical spectrum of a still challenging diagnosis. *Acta Myol.* 2020; 39(2): 67–82. <https://doi.org/10.36185/2532-1900-009>
 - Oliveira J., Santos R., Soares-Silva I., Jorge P., Vieira E., Oliveira M.E., et al. LAMA2 gene analysis in a cohort of 26 congenital muscular dystrophy patients. *Clin. Genet.* 2008; 74(6): 502–12. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01068.x>
 - no-myshechnye bolezni*. 2022; 12(3): 10–6. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2022-12-3-10-16> <https://elibrary.ru/lscmf> (in Russian)
 - Zavadenko N.N., Vlodavets D.V. L.O. Badalyan and current progress in the study of hereditary neuromuscular diseases. *Nevrologicheskii zhurnal imeni L.O. Badalyana*. 2020; 1(1): 64–72. <https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-01-64-72> <https://elibrary.ru/runsj> (in Russian)
 - Oliveira J., Gruber A., Cardoso M., Taipa R., Fineza I., Gonçalves A., et al. LAMA2 gene mutation update: Toward a more comprehensive picture of the laminin- $\alpha 2$ variome and its related phenotypes. *Hum. Mutat.* 2018; 39(10): 1314–37. <https://doi.org/10.1002/humu.23599>
 - Lake N.J., Phua J., Liu W., Moors T., Axon S., Lek M. Estimating the prevalence of LAMA2 congenital muscular dystrophy using population genetic databases. *J. Neuromuscul. Dis.* 2023; 10(3): 381–7. <https://doi.org/10.3233/jnd-221552>
 - Yurchenco P.D., McKee K.K., Reinhard J.R., Rüegg M.A. Laminin-deficient muscular dystrophy: Molecular pathogenesis and structural repair strategies. *Matrix Biol.* 2018; 71–72: 174–87. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.11.009>
 - <https://databases.lovd.nl/shared/genes/LAMA2/graphs>
 - Tan D., Ge L., Fan Y., Chang X., Wang S., Wei C., et al. Natural history and genetic study of LAMA2-related muscular dystrophy in a large Chinese cohort. *Orphanet J. Rare Dis.* 2021; 16(1): 319. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01950-x>
 - Oliveira J., Gonçalves A., Oliveira M.E., Fineza I., Pavanello R.C., Vainzof M., et al. Reviewing large LAMA2 deletions and duplications in congenital muscular dystrophy patients. *J. Neuromuscul. Dis.* 2014; 1(2): 169–79.
 - Vaz-Drage R., Custódio N., Carmo-Fonseca M. Deep intronic mutations and human disease. *Hum. Genet.* 2017; 136(9): 1093–11. <https://doi.org/10.1007/s00439-017-1809-4>
 - Lopez-Bigas N., Audit B., Ouzounis C., Parra G., Guigo R. Are splicing mutations the most frequent cause of hereditary disease? *FEBS Lett.* 2005; 579: 1900–3. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.02.047>
 - Gonorazky H., Liang M., Cummings B., Lek M., Micallef J., Hawkins C., et al. RNAseq analysis for the diagnosis of muscular dystrophy. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2016; 3(1): 55–60. <https://doi.org/10.1002/acn3.267>
 - Greer K., Mizzi K., Rice E., Kuster L., Barrero R.A., Bellgard M.I., et al. Pseudoexon activation increases phenotype severity in a Becker muscular dystrophy patient. *Mol. Genet. Genom. Med.* 2015; 3(4): 320–6. <https://doi.org/10.1002/mgg3.144>
 - Blázquez L., Aiastui A., Goicoechea M., Martins de Araujo M., Avril A., Beley C., et al. In vitro correction of a pseudoexon-generating deep intronic mutation in LGMD2A by antisense oligonucleotides and modified small nuclear RNAs. *Hum. Mutat.* 2013; 34(10): 1387–95. <https://doi.org/10.1002/humu.22379>
 - Monnier N., Ferreiro A., Marty I., Labarre-Vila A., Mezin P., Lunardi J. A homozygous splicing mutation causing a depletion of skeletal muscle RYR1 is associated with multi-minicore disease congenital myopathy with ophthalmoplegia. *Hum. Mol. Genet.* 2003; 12(10): 1171–8. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddg121>
 - Sakr H.M., Fahmy N., Elsayed N.S., Abdulhady H., El-Sobky T.A., Saadawy A.M., et al. Whole-body muscle MRI characteristics of LAMA2-related congenital muscular dystrophy children: An emerging pattern. *Neuromuscul. Disord.* 2021; 31(9): 814–23. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2021.06.012>
 - Magri F., Brusa R., Bello L., Peverelli L., Del Bo R., Govoni A., et al. Limb girdle muscular dystrophy due to LAMA2 gene mutations: new mutations expand the clinical spectrum of a still challenging diagnosis. *Acta Myol.* 2020; 39(2): 67–82. <https://doi.org/10.36185/2532-1900-009>
 - Oliveira J., Santos R., Soares-Silva I., Jorge P., Vieira E., Oliveira M.E., et al. LAMA2 gene analysis in a cohort of 26 congenital muscular dystrophy patients. *Clin. Genet.* 2008; 74(6): 502–12. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01068.x>

REFERENCES

- Oliveira J., Parente Freixo J., Santos M., Coelho T. LAMA2 Muscular Dystrophy. 2012 Jun 7 [Updated 2020 Sep 17]. In: GeneReviews®. Seattle, WA: University of Washington; 1993–2024. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK97333>
- Sidorova O.P., Kotov A.S., Bunak M.S., Filyushkin Yu.N. New classification of limb-girdle muscular dystrophy. *Nerv-*

Сведения об авторах

Монахова Анастасия Вячеславовна, врач-невролог детского психоневрологического отделения № 2, мл. науч. сотр. отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 125412, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9828-9348> E-mail: stasya1803@mail.ru

Влодавец Дмитрий Владимирович, доцент, канд. мед. наук, рук. Российского детского нервно-мышечного центра, ведущ. науч. сотр. отдела психоневрологии и эпилептологии, ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 125412, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2635-2752> E-mail: mityaus@gmail.com

Канивец Илья Вячеславович, канд. мед. наук, рук. отдела генетики медико-генетического центра ООО «Геномед», 115419, Москва, Россия; доцент кафедры медицинской генетики ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, 125993, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5821-9783> E-mail: dr.kanivets@genomed.ru

Information about the authors

Anastasia V. Monakhova, Department of psychoneurology and epileptology, Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 125412, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-9828-9348> E-mail: stasya1803@mail.ru

Dmitry V. Vlodavets, PhD (Medicine), Associate Professor, Head of the Russian children's neuromuscular center, leading researcher of the Department of psychoneurology and epileptology, Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 125412, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2635-275> E-mail: mityaus@gmail.com

Ilya V. Kanivets, PhD (Medicine), Head of the Genetics department of the Medical and genetic center of Genomed LLC, Moscow, 115419, Russian Federation; Associate Professor of the Department of medical genetics of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, 125993, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5821-9783> E-mail: dr.kanivets@genomed.ru