

УДК 616.74-009.54-053.2(574.13)
 МРНТИ 76.29.40, 76.29.47
 DOI

А.О.УМУРЗАКОВА, Д.Н. АЯГАНОВ

НАО «Западно-Казахстанский Медицинский Университет имени Марата Оспанова»
 Кафедра неврологии с курсом психиатрии и наркологии, Актөбе, Казахстан

РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ С МИОДИСТРОФИЕЙ ДЮШЕННА В АКТЮБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Резюме: Миодистрофия Дюшенна – тяжелое наследственное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся X-сцепленным рецессивным типом наследования и прогрессирующим течением, в основе которого лежат мутации гена, кодирующие белок дистрофин (DMD; локус Хр21.2).

Цель исследования: выявление типов мутаций и клинических особенностей течения МДД.

Материал и методы. В исследовании участвовали 38 мальчиков, в возрасте от 3 до 11 лет. Нами использовались следующие методы: лабораторные (определение уровня креатининфосфокиназы биохимическим путем, проведение MLPA и NGS анализ гена DMD); генеалогический, клинические (адаптированная шкала оценки моторных функций Хаммерсмит, исследование слухоречевой памяти по методике «Запоминание 10 слов», общая неврологическая оценка).

Результаты: По результатам MLPA делеция наблюдалась в 22 случаях (57,8%), дупликация - 15,7% (6 случаев), отрицательные результаты составили 26,5% (11 случаев). Для определения точечных мутаций нами было проведено секвенирование у 11 детей с отрицательными результатами по MLPA. По результатам NGS было выявлено у 6-ти мальчиков точечные мутации (4 однонуклеотидные делеции; 2 однонуклеотидные дупликации), у 5-ти – мутации не выявлены.

Заключение: Исследования в области молекулярной генетики представляют особую актуальность в связи с высоким удельным весом нейрогенетических заболеваний в общей структуре неврологической патологии, глубокой инвалидизацией больных с прогрессирующей психической и физической дезадаптацией, а также фатальным течением этих в большинстве случаев неизлечимых страданий.

Ключевые слова: нервно-мышечные заболевания, миодистрофия Дюшенна, мутации, генетические исследования, секвенирование нового поколения.

Ainur O. Umurzakova, Dinmukhamed N. Ayaganov

Department of neurology with a course of psychiatry and narcology
 West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University,
 Aktobe, Kazakhstan

RESULTS OF A GENETIC STUDY OF CHILDREN WITH DUCHENNE MYODYSTROPHY IN THE AKTOBE REGION

Resume. Duchenne myodystrophy is a severe hereditary neuromuscular disease characterized by an X-linked recessive type of inheritance and a progressive course based on mutations in the gene encoding the protein dystrophin (DMD; locus Xp21. 2).

Objective: identification of type of mutation and the clinical features of DMD.

Materials and methods. The study involved 38 boys, aged 3 to 11 years. The following methods were used: laboratory (determination of the level of creatinine phosphokinase by biochemical means, MLPA and NGS analysis of the DMD gene); genealogical, clinical (adapted Hammersmith Functional Motor Scale, study of auditory-

Өмірзақова А.О., Д.Н. Аяганов

Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» НАО Психиатрия және наркология курсымен неврология кафедрасы, Ақтөбе, Қазақстан

АҚТӨБЕ ОБЛЫСЫ БОЙЫНША ДЮШЕНН МИОДИСТРОФИЯСЫМЕН АУЫРАТЫН БАЛАЛАРДЫҢ ГЕНЕТИКАЛЫҚ ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ

Дюшенн миодистрофиясы - х-байланысқан рецессивті тұқым қуалау жолымен және прогрессивті ағыммен сипатталатын ауыр жүйке-бұлшықет ауруы, ол дистрофин ақуызын кодтайтын ген мутациясына негізделген (DMD; Локус Хр21.2).

Зерттеу мақсаты: мутация түрлерін және ДМД ағымының клиникалық ерекшеліктерін анықтау.

Материал және әдістер. Зерттеуге 3-тен 11 жасқа дейінгі 38 ұл қатысты. Біз келесі әдістерді қолдандық: зертханалық (биохимиялық жолмен креатинин фосфокиназа деңгейін анықтау, MLPA және NGS DMD генін талдау); генеалогиялық, клиникалық (Хам-

speech memory by the method of "Memorizing 10 words", general neurological assessment).

Results. According to the results of MLPA, deletion was observed in 22 cases (57.8%), duplication - 15.7% (6 cases), negative results were 26.5% (11 cases). To identify point mutations, we performed sequencing in 11 children with negative MLPA results. According to the results of NGS, point mutations were detected in 6 boys (4 single-nucleotide deletions; 2 single-nucleotide duplications), and no mutations were detected in 5 boys.

Conclusion. Research in the field of molecular genetics is of particular relevance due to the high proportion of neurohereditary diseases in the general structure of neurological pathology, profound disability of patients with progressive mental and physical disadaptation, as well as the fatal course of these incurable sufferings in most cases.

Key words: neuromuscular disorders, Duchenne myodystrophy, genetic research, mutations, sequencing.

Введение. Самым тяжелым заболеванием из спектра первичных повреждений мышц наследственного характера является прогрессирующая миодистрофия Дюшенна (МДД)[1]. Миодистрофия Дюшенна - наследственное рецессивное нервно-мышечное заболевание, сцепленное с X-хромосомой, вызванное мутациями в гене DMD, приводящим к отсутствию или недостаточной функции дистрофина, цитоскелетного белка, который обеспечивает прочность, стабильность и функциональность миофибрилл[2]. Причина МДД заключается в отсутствии полноценного белка дистрофина. Ген, отвечающий за синтез белка дистрофина, находится на X-хромосоме и состоит из 79 экзонов. При наличии мутации в этом гене происходит гибель мышц, мышечная ткань постепенно замещается жировой и соединительной тканью, имеет прогрессирующий характер течения, постепенно приводя к потере самостоятельного передвижения в возрасте старше 10 лет, при естественном течении летальный исход обычно наступает к 20-25 годам от сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности[3,4]. Белок дистрофин находится не только в скелетных мускулах, а также он обнаружен в диафрагме, в сердечной мышце, некоторые изоформы и в головном мозге, что и объясняет наличие когнитивных нарушений в 30-35% случаев. Клиническая картина зависит от типа мутации, от локализации мутации в гене, от размера мутации, а также от терапии. Исторически, лечения миодистрофии Дюшенна не существует, за исключением синдромального подхода, где замедляется процесс гибели мышечных волокон, для этого часто используют глюкокортикоидную терапию, а также реабилитационные мероприятия[5]. В более половины случаев наблюдается делеция одного или нескольких экзонов, лишь в 10% случаев отмечается дуплика-

мерсмиттін мотор функцияларын бағалаудың бейімделген шкаласы, "10 сөзді есте сақтау" әдісі бойынша есту-сөйлеу жадын зерттеу, жалпы неврологиялық бағалау).

Нәтижелер: MLPA нәтижелері бойынша делеция 22 жағдайда (57,8%), дупликация - 15,7% (6 жағдай), теріс нәтижелер 26,5% (11 жағдай) болды. Нүктелік мутацияны анықтау үшін біз MLPA теріс нәтижелері бар 11 балаға NGS жасадық. NGS нәтижелері бойынша 6 ұлда нүктелік мутация анықталды (4 бір нуклеотидті жою; 2 бір нуклеотидті дупликация), 5 ұлда мутация анықталған жоқ.

ция участков гена, в остальных случаях встречается точечная мутация. На сегодняшний день, когда разрабатываются и внедряются современные методы патогенетической и/или генной терапии, наибольший интерес вызывает ранняя и точная диагностика изменений в гене DMD. В отношении диагностики МДД, метод молекулярно-лигазно-зависимая амплификация (MLPA) позволяет протестировать сразу все 79 экзонов гена дистрофина на наличие делеций и дупликаций, тогда как метод полимеразная цепная реакция (ПЦР) может обнаружить только ограниченное число экзонов, что и является недостатком данного метода[6,7]. Генетические методы не являются рутинными, поэтому с целью оптимизации диагностического поиска в казахстанском протоколе по МДД указано только проведение MLPA. Недостатком метода MLPA считается, что точечные внутриэкзонные и/или интронные мутации не могут обнаруживаться этим методом. С учетом распространенности точечных мутаций в пределах 10-15% важность проведения секвенирования нового поколения (NGS) становится очевидным[8]. До генетического тестирования проводится клиническая оценка состояния, основанная на конкретных симптомах. Болеют мальчики, измененный ген обычно передается от матери носителя, в 1/3 случаев мутация происходит de novo, в 10% случаев мутация происходит в гаметам родителей. МДД обычно проявляется в возрасте 2-4 лет, когда ребенок начинает ходить. При этом отмечаются спотыкания, падения, «утиная» походка, трудности поднимания по лестнице, псевдогипертрофия икроножных мышц. Данная симптоматика обусловлена мышечной слабостью и дегенерацией мышечной ткани, что подтверждается лабораторными тестами (повышение уровня креатинкиназы), различными клиническими шкалами, также визуализаци-

ей мышечной ткани, проведением электромиографии [9, 10]. Повышение креатинкиназы является доклиническим симптомом в отягощенных семьях. Разнообразие клинических симптомов диктует о необходимости наблюдения данного контингента детей мультидисциплинарной командой. Медико-генетическая консультация является основой вторичной профилактики, для осуществления которой необходимо знать типы мутаций, также определить статус носительства матери. При классическом варианте МДД риск рождения мальчиков с МДД 50%, риск носительства дочерей – 50% [11].

Целью исследования явилось выявление клинических особенностей течения МДД в зависимости от типа мутации.

Материал и методы.

В исследовании участвовали 38 мальчиков, в возрасте от 3 до 11 лет (средний возраст 5,7 лет). Все мальчики имели жалобы на мышечную слабость, быструю утомляемость и различные нарушения походки (двигательные нарушения). Нами использовались следующие методы: лабораторные (определение уровня креатининфосфокиназы биохимическим путем, проведение MLPA и NGS анализ гена DMD); генеалогический, клинические (адаптированная шкала оценки моторных функций Хаммерсмит, исследование слухоречевой памяти по методике «Запоминание 10 слов», общая неврологическая оценка). Верификация диагноза производилась на основе актуального клинического протокола диагностики и лечения «Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера».

Методы клиничко-неврологического обследования пациентов. Всем пациентам выполнялось комплексное клиничко-неврологическое обследование. От каждого пациента (родителя) было получено информированное согласие. При сборе анамнеза принимались во внимание клиничко-генеалогические сведения, уделялось внимание дебюту заболевания, течению заболевания, клиническим проявлениям за весь период заболевания, темпам прогрессирования болезни, обращалось внимание на диагнозы, с которыми пациенты наблюдались у невролога.

Генеалогический метод. Как известно, тип наследования при миодистрофии Дюшенна рецессивный, сцепленный с X-хромосомой, передача патологических генов происходит от матери к сыновьям. По данным нашей выборки, 73,5% пациентов с МДД составили семейные случаи, у 26,5% исследуемых данный диагноз был выявлен впервые. Как правило, родословную удавалось отслеживать в 2-х, максимум в 3-х поколениях тех родственников, которых помнят и знают. Это можно объяснить постепенным сокращением семей, где имеются больные с миодистрофией Дюшенна. Одной из рекомендованных шкал для оценки степени ограничения активности у больных МДД/МДБ является адаптированная шкала оценки моторных функций Хаммерсмит (АШХ). Шкала состоит из 20 пунктов,

каждый из которых оценивается согласно степени выполнения на 2, 1 или 0 баллов.

Методика нейропсихологического обследования включала: беседу, исследование показателей памяти, внимания, мышления. Для качественного проведения тестирования было необходимо соблюдение определенных условий: тишина в помещении, внешние раздражители не должны отвлекать внимание ребенка, помощь родителей при выполнении тестов исключена. Работа с детьми начиналась со знакомства и установления контакта. Исследователь уточнял возраст ребенка, дату рождения, состав семьи. Исследование слухоречевой памяти по методике «Запоминание 10 слов» (А.Р. Лурии) применяется для анализа показателей памяти, внимания (произвольного), истощаемости за счет прогрессирования заболевания, для анализа динамики течения болезни. Ребенку предлагалось вспомнить, сколько слов он запомнил из 10-ти предложенных в первом задании.

Интерпретация:

-4 балла (норма) – высокий показатель, запомнил 9 -10 слов после 3-го предъявления, 8-9 слов - отсроченное воспроизведение;

-3 балла (легкое когнитивное нарушение) – средний показатель, запомнил 6 -8 слов после 3-го предъявления, 5 -7 слов - отсроченное воспроизведение;

-2 балла (умеренное когнитивное нарушение) – ниже среднего, запомнил 3 -5 слов после 3-го предъявления, 3 - 4 слова

-1 балл (выраженное когнитивное нарушение) – низкий показатель, запомнил 0-2 слова после 3-го предъявления, 0 -2 слов

Молекулярно-генетические методы. Образцы ДНК получали из лейкоцитов периферической крови в соответствии со стандартными процедурами. Мутации в гене DMD выявляли с помощью метода мультиплексно-лигазозависимой амплификации зонда (MLPA) в соответствии с инструкциями производителя (MRC-Holland, Амстердам, Нидерланды). Для анализа всех 79 экзонов гена дистрофина использовали два набора реагентов: смесь зондов SALSA 034 (экзоны 1–10, 21–30, 41–50 и 61-70) и смесь зондов SALSA 035 (экзоны 11-20, 31-40, 51-60 и 71-79). Материал обрабатывали на генетическом анализаторе ABI PRISM 3100 GeneticAnalyzer (AppliedBiosystem, США).

Секвенирование нового поколения (NGS). Ген DMD обычно анализируется методом секвенирования следующего поколения на основе ампликона. Ампликоны покрывают всю кодирующую область и высоко консервативные соединения Экзон-Инtron. Минимальный охват >20x для каждого ампликона и техническая чувствительность (SNV/InDels) 99,9%. CNV (вариация числа копий, в комплексе) позволяет обнаружение делеций и дупликаций, используя методологию NGS.

Результаты клиничко-лабораторных исследований. Средний возраст детей составил 5,7 лет. Общее состояние и неврологический статус зависел от

степени развития заболевания. Дебют начала заболевания варьирует от 2,8 года до 5 лет. Наиболее распространенной жалобой у пациентов была мышечная слабость в нижних конечностях (бедра), тазового пояса, с переходом на мышцы верхнего плечевого пояса, спины и проксимальные отделы рук. Степень выраженности мышечной слабости варьировала от 4-х баллов до 1 и зависела от степени прогрессирования возраста больного. Ходьба «на цыпочках» - эта особенность вызывает беспокойство больше умам, чем у самих испытуемых. При детальном опросе больного, для выяснения причины нарушения походки, пациент отвечал, что ему так удобно, и что он даже не замечает, как это получается. Со временем присоединялась жалоба на нарушение опоры на стопу. Результаты АШХ показывают, что в 8 случаев (21%) набрали 3 балла (легкая степень нарушения моторных функ-

ций), умеренная степень нарушения моторных функций наблюдалась у 16 мальчиков (42,1%), что соответствовало 2 баллу, 1 балл наблюдался в 36,8% (14 случаев), которое характерно для выраженной степени нарушений моторных функций.

Показатели КФК преимущественно в начале и в процессе прогрессирования заболевания со значительным увеличением – до 7-8 тыс. Ед/л, при норме 15-190 Ед/л.

При опросе обследуемых с миодистрофией Дюшенна около 40 % больных предъявляли жалобы на «неважную память, невнимательность, рассеянность». При исследовании теста «запоминание 10 слов» у 26,3% (10 случаев) наблюдались снижение внимания, запоминания слов, из 10 запомнили 6 слов, что соответствует легкому когнитивному нарушению. Умеренное когнитивное нарушение выявилось у 10 больных

Результаты MLPA

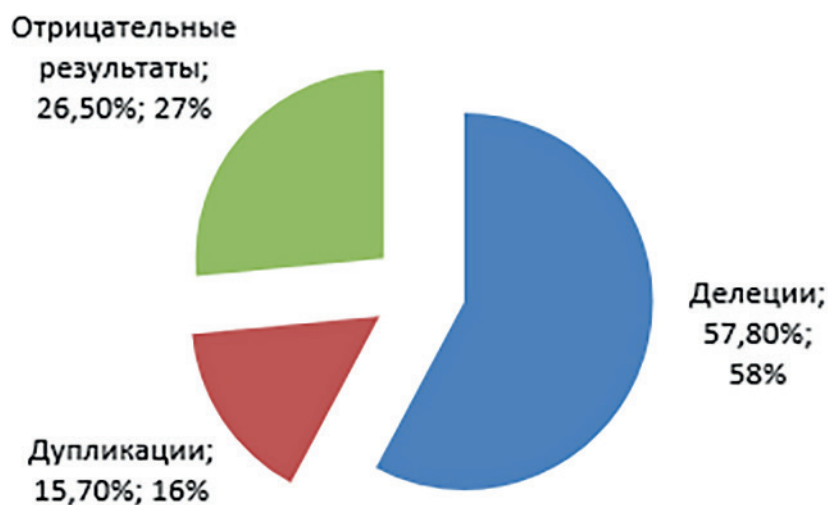


Рисунок 1 - Ранжирование типов мутаций в гене DMD

Характеристика делеций

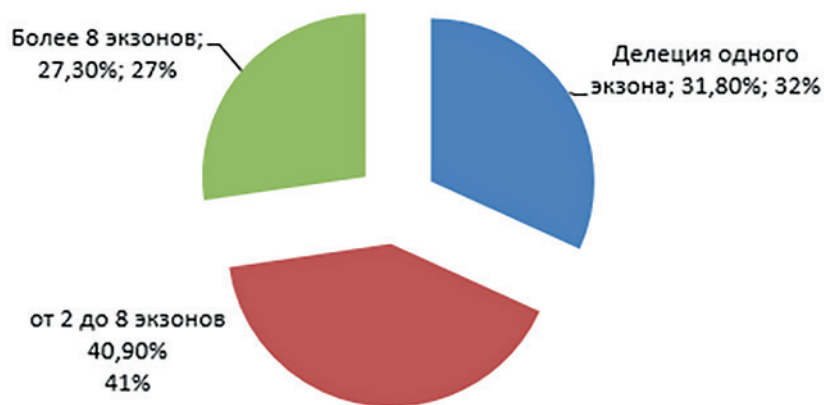


Рисунок 2 - Ранжирование делеций по характеристике

(26,3%), у исследуемых наблюдались снижение внимания, нарушение воспроизведения порядка слов, запоминание слов более 3-кратного воспроизведения исследователем. Невнимательность, снижение памяти, снижение восприимчивости инструкции, из 10 слов повторение 2-х наблюдались у 18 больных (47,3%), что соответствует выраженному когнитивному нарушению. Молекулярно-генетические результаты. По результатам MLPA делеция наблюдалась в 22 случаях (57,8%), дупликация - 15,7% (6 случаев), отрицательные результаты составили 26,5% (11 случаев).

Данное ранжирование показано на рисунке 1.

Среди делеций мы выделяли две категории: делеция одного экзона, делеция 2 и более экзона. Среди 22 случаев крупные удлиненные делеции более 8 экзона составили 6 случаев (27,3%), от 2 до 8 экзона удлиненные делеции составили 9 случаев (40,9%) и делеция одного экзона составила 7 случаев (31,8%). Данные характеристики указаны на рисунке 2.

На рисунке 2 указаны характеристики делеций, так как тяжесть состояния зависело как от протяженности делеций, так и от состояния рамки считывания нуклеотидной последовательности.

Для определения точечных мутаций нами было проведено секвенирование у 11 детей с отрицательными результатами по MLPA. По результатам NGS было выявлено у 6-ти мальчиков точечные мутации (4 однонуклеотидные делеции; 2 однонуклеотидные дупликации), у 5-ти – мутации не выявлены.

Как известно, что при нарушении рамки считывания белка синтезируется крайне нестабильный дистрофин, который в последующем может разрушаться протеолитическими ферментами или он отсутствует. Более углубленный анализ генетически доказанных вариантов проводился у 33 детей, где мы оценивали результаты генетических тестов с анализом состояния рамки считывания. Детям, где генетические результаты зна-

чились как отрицательными (при MLPA и при NGS) рекомендованы биопсия мышц и секвенирование полного экзона. Данные результаты отражены на рисунке 3. Как видно из рисунка 3, в более половины случаев рамки считывания были нарушены, то есть сдвиг нуклеотидной последовательности. Примечательно то, что среди 18 тестов со сдвигом рамки в 6 случаях (33,3%) составили точечные мутации.

Обсуждение

Наиболее частым молекулярным дефектом в гене DMD является делеция одного или нескольких экзона, встречающаяся в 65% случаев DMD, в то время как дупликация составляет 6-10% случаев. Остальные случаи (примерно 25%) связаны с небольшими мутациями. Однако более низкая частота случаев (примерно менее 2%) вызвана сложными перестройками и глубокими интронными изменениями[12].

Минимальный уровень диагностического тестирования предназначен для количественного анализа генов DMD для выявления большинства изменений гена DMD, которые представляют собой делецию или дупликацию экзона, с последующим качественным подходом, представленным полным секвенированием гена.

Среди доступных количественных методов в настоящее время наиболее широко используется MLPA. Этот метод, тестирующий одновременно все 79 экзона гена DMD, определяет вариацию числа копий (CNV) в реакции, основанной на мультиплексной полимеразной цепной реакции[13]. Внедрение технологии NGS может привести к разработке уникального диагностического метода, более того, конкретная вычислительная структура может одновременно управлять идентификацией CNV и однонуклеотидных вариаций. MLPA диагностический рабочий процесс может не идентифицировать 2% сложных перестроек или глубоких интронных изменений, поэтому секве-

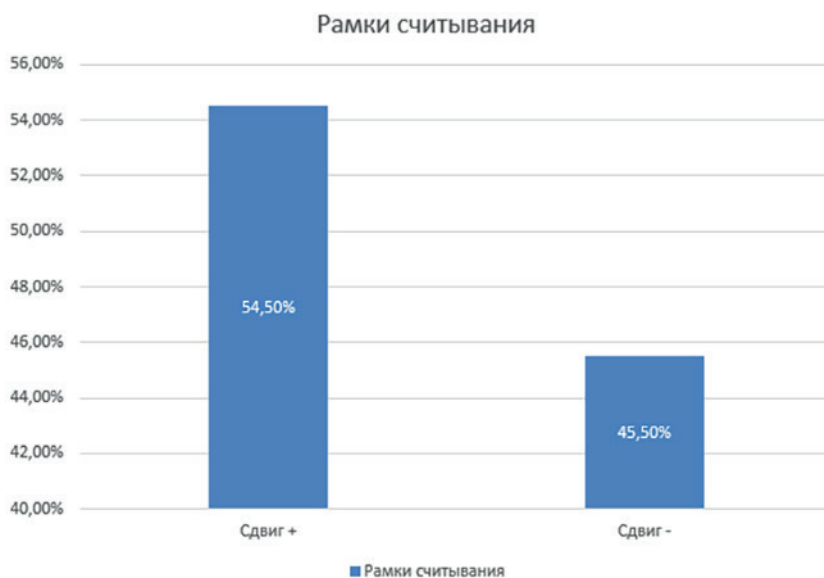


Рисунок 3 - Анализ рамки считывания белка

нирования может стать необходимым для архивирования генетического диагноза в этом подтипе редких мутаций[14]. Подводя итог, можно сказать, что оптимальные процедуры молекулярной диагностики МДД состоят в количественном анализе для обнаружения CNV с последующим геномным секвенированием или, альтернативно, стратегией NGS[15].

Заключение. Исследования в области молекулярной генетики представляют особую актуальность в связи с высоким удельным весом нейрогенетических заболеваний в общей структуре неврологической патологии, глубокой инвалидизацией больных с прогрессирующей психической и физической дезадаптацией, а также фатальным течением этих в большинстве случаев неизлечимых страданий. Впервые в Актюбинской области была проведена молекулярно-генетическая диагностика миодистрофии Дюшенна у детей. На се-

годняшний день данный метод является единственным профилактическим мероприятием, что тем самым дает возможность для проведения пренатальной диагностики в семьях высокого риска. Принимая во внимание тот факт, что для основной части заболеваний из данной группы характерно неуклонно прогрессирующее течение и отсутствие эффективных методов лечения, нервно-мышечные болезни следует признать одной из наиболее актуальных проблем клинической неврологии. Профилактика повторных случаев нервно-мышечных болезней в семьях «высокого риска» является на сегодняшний день единственным эффективным средством борьбы с этими тяжелыми и нередко фатальными недугами, при том центральное место в системе профилактических мероприятий занимает ДНК-диагностика.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Gene // GenetTestMolBiomarkers, 2014. Vol.18. P.93-97.
- 2 Lee T. et al. Differences in carrier frequency between mothers of Duchenne and Becker muscular dystrophy patients // J Hum Genet, 2014. Vol.59. P.46-50.
- 3 Sakthivel Murugan S.M., Arthi C., Thilothammal N., Lakshmi B.R. Carrier detection in Duchenne muscular dystrophy using molecular methods // Indian J Med Res, 2013. Vol.137. P.1102-1110.
- 4 Rekomendatsii po vedeniyu patsientov smiodystrofiey Dyushenna. (Recommendations for the management of patients with Duchenne myodystrophy. 2nd ed. Moscow: fond "MoyMio". 2018; 63 p. (In Russ.)
- 5 Achmedova P.G., Ugarov I.V., Umachanova Z.R. et al. Prevalence of progressive Duchenne/Becker muscular dystrophy in Republic of Dagestan (according to the Register of neuromuscular disease. Meditsinskaya genetika. 2015; 14 (1): 20–24. (In Russ.)
- 6 Vlodavets D.V. New target therapy for progressive Duchenne muscular dystrophy. Russian bulletin of perinatology and pediatrics. 2015; (4): 220–220. (In Russ.)
- 7 Trabelsi M., Beugnet C., Deburgrave N. et al. When amid-intronic variation of DMD gene creates an ESE site. Neuromusc. Dis. 2014; 24 (12): 1111–1117. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.07.003.
- 8 Bladen C.L., Salgado D., Monges S., Foncuberta M.E. The TREAT-NMD DMD Global Database: Analysis of More than 7,000 Duchenne Muscular Dystrophy Mutations. Hum. Mutat. 2015; 36 (4): 395–402. DOI: 10.1002/humu.22758.
- 9 D'Amico A., Catteruccia M., Baranello G. et al. Diagnosis of Duchenne muscular dystrophy in Italy in the last decade: critical issues and areas for improvements. Neuromusc. Dis. 2017; 27: 447–451. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.06.555.
- 10 Poverennova I.E., Zakharov A.V., Chernikova V.V. The analysis of the clinical and tool parameters characterizing a cardiomyopathy at various forms of the progressing muscular dystrophies. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2017; (1): 160–164. (In Russ.)
- 11 Ke Q., Zhao Z.-Y., Mendell J.R. et al. Progress in treatment and newborn screening for Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. World J. Pediatrics. 2019; 15: 219–225. DOI: 10.1007/s12519-019-00242-6.
- 12 Guiraud, S. et al. Advances in genetic therapeutic strategies for Duchenne muscular dystrophy. Exp Physiol, 2015. 100(12): p.1458-67.
- 13 Aartsma-Rus A, Ginjaar IB, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. J Med Genet. 2016 Mar; 53 (3): 145–51. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103387. Epub 2016 Jan 11.
- 14 Ingrid E.C Verhaart, Agata Robertson, Jan J. Wilson, Annemueke Aartsma-Rus. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q linked spinal muscular atrophy a literature review. Orphanet Journal of Rare Disease. 2017; 12:124-126
- 15 Finkel R.S., Mercuri E., Meyer O.H., Simonds A.K., Schroth M. K., Graham R.J., Kirschner J., Iannaccone S.T., Crawford T.O., Woods S., Muntoni F., Wirth B., Montes J, Main M, Mazzone E. S., Vitale M., Snyder B., Quijano-Roy S., Bertini E., Davis H. R., Qian Y., Sejersen T. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics Neuromuscular Disorders 2018; 28 (2): 197–207.
- 16 Takeshita E, Minami N, Minami K et al. Duchenne muscular dystrophy in a female with compound heterozygous contiguous exon deletions. Neuromuscul Disord. 2017 Jun; 27(6):569-573.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған.

Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Вклад авторов. Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представителями.

Финансирование – не проводилось.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Information about the authors

Umurzakova Ainur¹ doctoral student, assistant of the Department of neurology with a course of psychiatry and narcology of the West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University , Aktobe, Kazakhstan

umurzakova.aa@mail.ru

ORCID: 0000-0001-5104-3666

Ayaganov Dinmukhamed² PhD, head of the Department of neurology with a course of psychiatry and narcology of the West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University Aktobe, Kazakhstan

dimash.83@mail.ru

ORCID: 000-002-1694-8301

Авторлар туралы мәліметтер

Умурзакова Айну́р Онталаповна¹ «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» докторант, психиатрия және наркологи́я курсымен неврология кафедрасының ассистенті, Ақтобе, Қазақстан

umurzakova.aa@mail.ru

ORCID: 0000-0001-5104-3666

Аяғанов Дінмұхамед Нұрныязович² «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» PhD, психиатрия және наркологи́я курсымен неврология кафедрасының жетекшісі, Ақтобе, Қазақстан

dimash.83@mail.ru

ORCID: 000-002-1694-8301

Сведения об авторах

Умурзакова Айну́р Онталаповна¹ докторант, ассистент кафедры неврологии с курсом психиатрии и наркологии НАО «Западно-Казахстанский Медицинский Университет имени Марата Оспанова» Ақтобе, Қазақстан

umurzakova.aa@mail.ru

ORCID: 0000-0001-5104-3666

Аяғанов Динмұхамед Нұрныязович² PhD, руководитель кафедры неврологии с курсом психиатрии и наркологии НАО «Западно-Казахстанский Медицинский Университет имени Марата Оспанова» Ақтобе, Қазақстан

dimash.83@mail.ru

ORCID: 000-002-1694-8301

