

Клиническое значение определения размеров нуклеотидной экспансии гена *HTT* у пациентов с болезнью Гентингтона

Девяткина Е.А., Назаров В.Д., Сидоренко Д.В., Мусонова А.К., Лапин С.В., Блинова Т.В., Суркова Е.А.

ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова Минздрава РФ
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Цель: описание клинической значимости определения числа CAG-повторов в экзоне 1 гена *HTT* у пациентов с болезнью Гентингтона в Российской Федерации.

Методы. В исследование были включены образцы ДНК 1290 человек, обследованных для уточнения количества CAG-повторов в гене *HTT* в лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ Минздрава России по молекулярной медицине ПСПбГМУ имени акад. И.П. Павлова. От каждого обследованного было получено информированное добровольное согласие. Всем обследованным было проведено исследование количества CAG-повторов в гене *HTT* методом ПЦР с праймингом тройных повторов и последующим разделением ПЦР продукта с использованием фрагментного анализа. В группу «Норма» были включены образцы, выявленное число повторов которых не превышает 26. Группа «Премутация» состояла из образцов, имевших хотя бы один аллель с числом повторов от 27 до 35. В группу «Мутация» включены образцы, число повторов которых больше или равно 36. Статистическая обработка проведена с использованием программы GraphPad Prism 8 (GraphPad Software Inc., США). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Для расчета корреляции была использована формула корреляции Пирсона.

Результаты. В группу «Норма» вошли 659 обследованных. К группе «Премутация» были отнесены 44 обследованных. Группа «Мутация» включала в себя 587 обследованных. В группе Мутация была исследована взаимосвязь возраста молекулярно-генетического подтверждения болезни и размера экспансионного аллеля и установлена обратная зависимость между данными параметрами ($p < 0,0001$ $r = -0,4930$). В 15 из 32 семейных случаев ребенку передан аллель с экспансией. Передача мутации от отца произошла в 86,67% случаев, от матери – в 13,33% случаев.

Заключение. Выявлена обратная зависимость между возрастом обращения в лабораторию и числом CAG-повторов. Выявленная распространенность аллелей с числом повторов от 27 до 35 включительно в популяции свидетельствует о необходимости изучения особенностей клинического течения болезни Гентингтона у их носителей.

Ключевые слова: болезнь Гентингтона, CAG-повторы, феномен Шермана, антиципация.

Для цитирования: Девяткина Е.А., Назаров В.Д., Сидоренко Д.В., Мусонова А.К., Лапин С.В., Блинова Т.В., Суркова Е.А. Клиническое значение определения размеров нуклеотидной экспансии гена *HTT* у пациентов с болезнью Гентингтона. *Медицинская генетика* 2024; 23(4): 25-37.

Автор для корреспонденции: Девяткина Екатерина Алексеевна; **e-mail:** e.deviatkina@list.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 27.03.2024

Clinical significance of the size of nucleotide expansion of the *HTT* gene in patients with Huntington's disease

Deviatkina E.A., Nazarov V.D., Sidorenko D.V., Musonova A.K., Lapin S.V., Blinova T.V., Surkova E.A.

I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
6-8 L'va Tolstogo st., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

Aim: to describe the clinical significance of the number of CAG repeats in exon 1 of the *HTT* gene in patients with Huntington's disease in the Russian Federation.

Methods. A total of 1290 DNA samples was obtained from previously collected samples of patients. The number of CAG repeats in the *HTT* gene was evaluated in the «Laboratory for diagnostics of autoimmune diseases» the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation. Informed consent was obtained from each patient. To evaluate CAG-repeats number in *HTT* gene, fragment analysis and triplet repeat primed PCR were used. The «Normal» group included patients with number of CAG repeats ≤ 26 . The «Premutation» group consisted of patients who had at least one allele with the number of triplets from 27 to 35 (intermediate alleles, IA). The «Mutation» group included patients with number of CAG repeats ≥ 36 . Statistical analysis was performed by using the GraphPad Prism 8 program (GraphPad Software Inc., USA).

Results. A total of 659 samples had no expansion, 44 samples had at least one IA, 587 samples had ≥ 36 CAG repeats. In the «Mutation» group the association between the age of examination in the laboratory and the size of the expansion allele was investigated and an

inverse correlation between these parameters was revealed ($p < 0.0001$ $r = 0.4930$). In 15 of 32 familial cases, the expansion allele was transmitted to the child. Transmission of the mutation from the father occurred in 86.67% of cases, from the mother – in 13.33% of cases. **Conclusions.** Inverse correlation was revealed between age of the patient's first visit to laboratory and the number of CAG-repeats. The revealed prevalence of intermediate alleles in the population accentuates the importance of studying the characteristics of the clinical course of Huntington's disease in their carriers.

Keywords: Huntington's disease, trinucleotide CAG-repeats, Sherman paradox, anticipation.

For citation: Deviatkina E.A., Nazarov V.D., Sidorenko D.V., Musonova A.K., Lapin S.V., Blinova T.V., Surkova E.A. Clinical significance of the size of nucleotide expansion of the HTT gene in patients with Huntington's disease. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2024; 23(4): 25-37. (In Russ.)

Corresponding author: Ekaterina A. Deviatkina; **e-mail:** e.deviatkina@list.ru

Funding. The study had no sponsorship

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

Accepted: 27.03.2024

Введение

Болезнь Гентингтона (БГ) представляет собой наследственное прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Распространенность БГ в Российской Федерации по данным мета-анализа Селивёрстова и соавт., 2017 составляет 1,91 на 100000 населения, но авторами мета-анализа подчеркивается, что полученные ими данные занижены и не полностью отражают действительную распространенность заболевания [1]. Распространенность в европейской популяции составляет 5-13 человек на 100000 населения, тогда как в странах Африки и Азии эта цифра значительно ниже [2]. Данное заболевание вызывается патологическим увеличением количества CAG-повторов в первом экзоне гена белка гентингтина *HTT*, расположенного на коротком плече хромосомы 4 (4p16.3) [3]. Клинически заболевание характеризуется двигательными, эмоционально-психическими, когнитивными нарушениями, что связано с селективной гибелью ГАМК-ергических шипиковых нейронов полосатого тела, а также генерализованной дегенерацией коры головного мозга [4].

В основе патогенеза БГ лежит появление токсичного полиглутаминового остатка в белке гентингтин, который кодируется увеличенным количеством CAG-повторов [5]. В норме число данных повторов сильно варьирует, но чаще всего не превышает 26 [6]. Для БГ, как и для других заболеваний, обусловленных экспансией tandemных повторов, характерно наличие премутации, при которой происходит увеличение количества CAG-повторов до 27-35, недостаточное для развития клинических проявлений болезни, но повышающее вероятность перехода в полную мутацию в последующих поколениях с развитием клиники БГ [7]. Фе-

номен премутации подтверждают данные о высокой распространенности аллелей с данным количеством повторов в здоровой популяции: в российской популяции эта цифра может достигать 2% [8]. По мнению большинства экспертов, количество повторов более 35 подтверждает диагноз БГ, однако реальная клиническая значимость экспансии в размере 36-39 повторов остается сомнительной, поскольку у пациентов с данным количеством повторов пенетрантность развернутого фенотипа заболевания часто не достигает 100% [9]. При этом число CAG-повторов более 41 указывает на то, что БГ разовьется в течение жизни с вероятностью 100% [10].

До сих пор отсутствует единая теория патогенеза БГ, однако многими авторами считается, что отложение внутриклеточных токсичных агрегатов гентингтина с экспансионными полиглутаминовыми остатками, нарушающих митохондриальную функцию, функцию нейроглии, транскрипционную регуляцию и синаптическую пластичность, является основой для индукции смерти нейронов головного мозга при данном состоянии [5, 11].

Причины возникновения патологического увеличения CAG-повторов у пациентов с БГ до конца не ясны. По данным некоторых исследований вероятность экспансии возрастает в связи с нарушениями механизма репарации с удалением оснований (BARE – base excision repair) [12]. Это обусловлено особенностями работы некоторых ДНК-гликозилаз, участвующих в процессе удаления окисленных форм оснований. Например, удаление 8-оксигуанина осуществляется с помощью фермента OGG1 (англ. oxoguanine glycosylase 1), а 5-гидроксиметилцитозина – с помощью фермента NTH1 (англ. nth endonuclease III like protein 1) [13].

После удаления окисленных оснований соединение двух концов нити происходит с помощью синтезированного одностороннего участка, размер которого может быть достаточным для образования петли. Кроме того, участки, содержащие CAG-повторы облегчают смещение нити ДНК и проскальзывание вилки репликации, активируя этим ДНК-полимеразу β , которая участвует в репарации и увеличивает вероятность сворачивания участка ДНК в петлю [14]. В норме «заплата» должна в дальнейшем удаляться с помощью белка FEN1 (англ. flap endonuclease 1) от 5' к 3' концу, однако образованные петли мешают FEN1 связаться с 5'-концом для удаления этих участков [15]. В норме в процессе репарации ошибочно спаренных оснований (MMR — mismatch repair) осуществляется удаление небольших петель, но ингибирование репарации, вследствие изменения активности ферментов, участвующих в репарации, например, MSH2 (MutS Homolog 2), или под влиянием АТФ/АДФ-зависимых кофакторов приводит к увеличению количества CAG-повторов [16].

Золотым стандартом лабораторной диагностики БГ является исследование числа CAG-повторов [17]. Известно, что количество CAG-повторов в гене *HTT* обратно коррелирует с возрастом начала заболевания, а также влияет на агрессивность течения болезни [18, 19], однако данных об этой связи у пациентов с БГ в Российской Федерации крайне мало. Нужно отметить, что количество повторов в гене *HTT* определяет только 50–77% вариации возраста начала БГ и ее тяжести [20].

Клиническими проявлениями высокой нестабильности локуса CAG-повторов в гене *HTT* при БГ являются феномен Шермана и антиципация. Феномен Шермана при БГ заключается в увеличении количества CAG-повторов в гене *HTT* в последующих поколениях в зависимости от пола пациента, передавшего патогенный аллель. До сих пор отсутствует единая теория, объясняющая причину такого избирательного увеличения количества повторов в экспансии. В свою очередь эффект антиципации представляет собой развитие симптомов БГ в более раннем возрасте и более тяжелое течение заболевания в последующих поколениях больных данным состоянием. Крайне тяжелым проявлением антиципации является развитие ювенильной формы болезни Гентингтона (ЮБГ), доля которой от всех случаев БГ к счастью не превышает 5% [1].

Целью данной работы является описание клинической значимости определения числа CAG-повторов в экзоне 1 гена *HTT* у пациентов с БГ в Российской Федерации.

Методы

В исследование были включены образцы ДНК 1290 человек, обследованных для уточнения количества CAG-повторов в гене *HTT* с января 2020 г. по ноябрь 2022 г. в лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ Минздрава России по молекулярной медицине ПСПбГМУ имени акад. И.П.Павлова. От каждого обследованного было получено информированное добровольное согласие. У 544 обследованных был установлен возраст молекулярно-генетического подтверждения или исключения БГ, у 1264 обследованных установлен пол. Необходимо отметить, что среди обратившихся для проведения исследования могли быть бессимптомные дети пациентов с установленным диагнозом БГ.

Всем обследованным было проведено исследование количества CAG-повторов в гене *HTT* методом ПЦР с праймингом тройных повторов и последующим разделением ПЦР продукта путём фрагментного анализа.

Для исследования использовалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови. Экстракция ДНК проводилась из венозной крови с использованием набора QIAamp® DNA Mini Kit (Qiagen, Германия) в соответствии с инструкцией производителя.

Условия ПЦР реакции и последовательность праймеров описаны в исследованиях, проведенных нами ранее [21]. Для расчета длины CAG-повторов использована формула:

$$CAGn = \frac{\text{Размер фрагмента} - 45}{3},$$

где размер фрагмента соответствует размеру пика с наибольшей высотой. Данная методика допускает погрешность 2–4 повтора [22, 23].

У всех обследованных аллель с большим количеством повторов обозначался как Аллель 1 (AL1), с меньшим количеством повторов — Аллель 2 (AL2).

В группу «Норма» (N) были включены образцы с числом повторов, не превышающим 26. Группа «Премутация» (preM) состояла из образцов, имевших хотя бы один аллель с числом повторов от 27 до 35. В группу «Мутация» (M) включены образцы, число повторов в которых больше или равно 36. Также дополнительно группа «Мутация» была разделена на две подгруппы: с неполной пенетрантностью (НП) и с полной пенетрантностью (ПП) (табл. 1). Разделение на группы проведено в соответствии с классификацией аллелей в зависимости от количества CAG-повторов [4].

Статистическая обработка проведена с использованием программы GraphPad Prism 8 (GraphPad Software Inc., США). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Для расчета корреляции была использована формула корреляции Пирсона.

Результаты

В группу N вошли образцы 659 обследованных, что составило 51,09% от общего числа. К группе preM были отнесены образцы 44 обследованных, при

этом генотип одного из них был preM/preM. Группа M включала в себя образцы 587 обследованных, при этом генотип 19 обследованных был M/preM (1,47%). Также группа M была разделена на подгруппы с полной и неполной пенетрантностью численностью 46 и 541 образцов соответственно. Отдельно можно выделить обследованных с числом повторов более 60, в эту подгруппу вошли 3 обследованных (0,23%). Характеристики каждой из групп и распределение пациентов в различных группах представлены в табл. 2, 3, 4.

Таблица 1. Классификация аллелей в зависимости от количества CAG-повторов в гене *HTT*

Table 1. Alleles classification depending on the number of CAG repeats in the *HTT* gene

Группа	N	preM	M	
			НП	ПП
Количество повторов	Менее 26	27-35	36-39	40 и более

Таблица 2. Демографические данные

Table 2. Demographic characteristics

Параметр		Группа		
		N	preM	M
Возраст, лет (N=544)	min	0	17	1
	Me	40	38	44
	max	86	62	74
Пол, % (N=1269)	мужчины	22,78	1,50	19,30
	женщины	28,24	1,90	26,27

Таблица 3. Распределение пациентов по группам

Table 3. Distribution of patients by groups

Группа	Подгруппа	N, чел	%
N		659	51,09
preM		44	3,41
	preM/N	43	3,33
	preM/preM	1	0,08
M		587	45,50
	M/N	586	44,03
	M/preM	19	1,47

Таблица 4. Число пациентов в подгруппах с полной и неполной пенетрантностью

Table 4. Number of patients in subgroups with complete and incomplete penetrance

Подгруппа	N, чел	Доля от общего числа, %
Неполная пенетрантность (НП)	46	3,57
Полная пенетрантность (ПП)	541	41,94

На **рис. 1** представлено частотное распределение аллелей в объединенной группе N и preM. В группе N медиана AL1 – 18 (Q1=17, Q3=21), AL2 – 17 (Q1=17, Q3=19). В группе preM медиана AL1 – 28 (Q1=27, Q3=31), AL2 – 19,5 (Q1=17,25, Q3=20,75).

На **рис. 2** представлено распределение аллелей в группе M, медиана AL1 составила 43 (Q1=41, Q3=45), AL2 – 19 (Q1=17, Q3=21).

В группе M была исследована взаимосвязь возраста молекулярно-генетического подтверждения диагноза БГ и размера экспансии. Нами была установлена обратная зависимость возраста обращения от числа повторов ($p < 0,0001$ $r = -0,4930$) (**рис. 3**).

Для рассмотрения семейных случаев были отобраны пары родитель-ребенок, в которых число повторов у родителя более 35. Из 32 семейных случаев, попавших

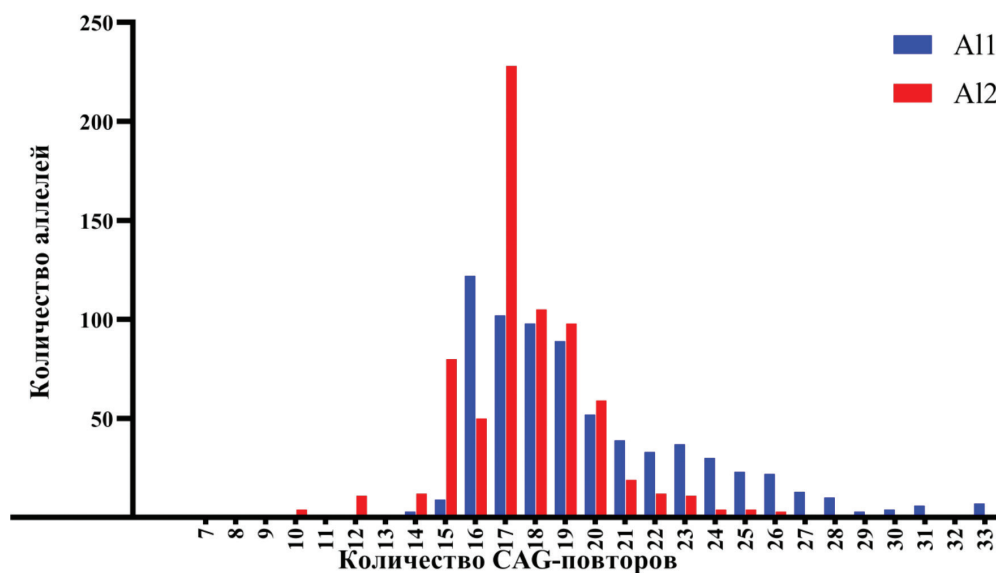


Рис. 1. Распределение аллелей у пациентов с числом повторов, соответствующим норме и премутации.

Fig. 1. Alleles distribution in patients with the CAG-repeats number corresponding to the norm and premutation.

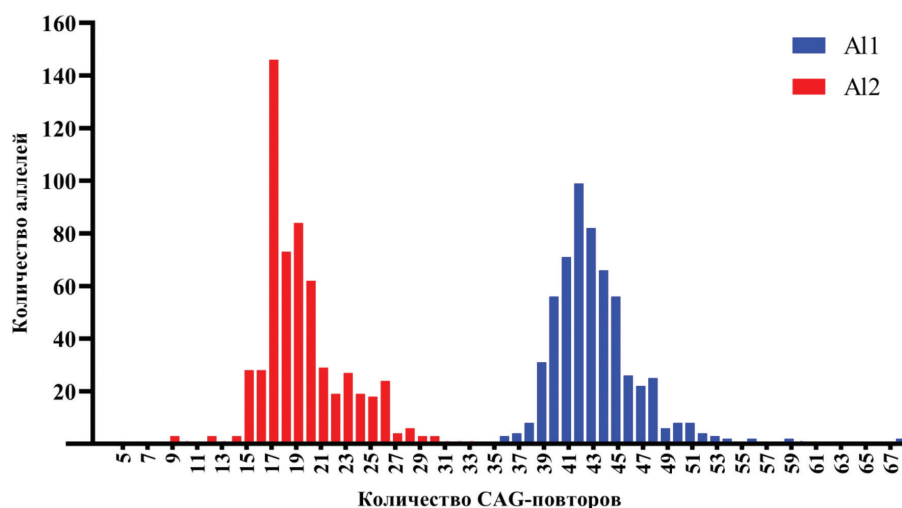


Рис. 2. Распределение аллелей у пациентов с мутацией.

Fig. 2. Alleles distribution in patients with the mutation.

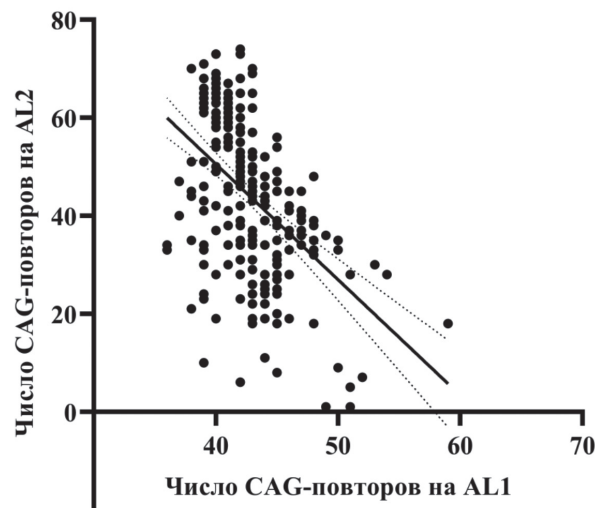


Рис. 3. Изучение корреляции возраста молекулярно-генетического подтверждения диагноза и числа CAG-повторов на мутантном аллеле.
Fig. 3. Correlation of the age of molecular confirmation of diagnosis and the CAG-repeats number on the mutant allele

Таблица 5. Характер наследования экспансии и изменения числа повторов в семейных случаях (N=15)
Table 5. Pattern of inheritance of expansion and changes CAG-repeats number in familial cases (N=15)

	Передача БГ	Число повторов у родителя	Число повторов у ребенка	Изменение числа повторов
1	отец → сын	41	41	не изменилось
2	отец → сын	42	42	не изменилось
3	отец → сын	39	60	увеличилось
4	отец → сын	40	44	увеличилось
5	отец → сын	42	36	уменьшилось
6	отец → дочь	48	51	увеличилось
7	мать → сын	43	43	не изменилось
8 ¹	отец → сын	41	41	не изменилось
9 ¹	отец → дочь	41	45	увеличилось
10 ²	отец → сын	42	42	не изменилось
11 ²	отец → сын	42	46	увеличилось
12	отец → сын	43	43	не изменилось
13	отец → сын	44	44	не изменилось
14	отец → сын	40	40	не изменилось
15	мать → сын	39	39	не изменилось

Примечание: ¹ — передача внутри семьи отслежена в трех поколениях; ² — передача внутри семьи от отца двоим сыновьям.

Таблица 6. Частота передачи БГ в зависимости от пола родителя
Table 6. Frequency of transmission of Huntington's disease depending on the parent's sex

Характер передачи	N, чел	Частота, %
От отца	13	86,67
От матери	2	13,33

в исследование, в 15 случаях ребенку передан аллель с экспансией. Случаи 8 и 9, 10 и 11 попарно составляют случаи в одной семье (табл. 5). Передача мутации от отца в обследованной группе произошла в 13 случаях, что составляет 86,67%, от матери — в 2 случаях (13,33%) (табл. 6).

Во всех случаях передачи мутантного аллеля от матери ребенку число повторов не изменилось, тогда как при передаче по отцовской линии в 5 случаях (38,46%) произошло увеличение числа повторов, включая резкое на 21 повтор, в 7 случаях (53,85%) число повторов не изменилось, а в 1 случае (7,70%) произошло уменьшение числа повторов.

В исследованной группе было 19 человек, обратившихся для обследования в возрасте до 20 лет, характерного для ЮБГ, а диагностированное у них число CAG-повторов варьирует от 37 до 57 (табл. 7), доля таких обследованных от общего числа составляет 1,47%.

Обсуждение

БГ — наследственное нейродегенеративное заболевание, вызванное динамической мутацией и характеризующееся такими явлениями как феномен Шермана и эффект антиципации. Несмотря на наличие описаний отдельных клинических случаев БГ [24], а также распространенности БГ в отдельных регионах Российской Федерации [25, 26], масштабных исследований, посвященных изучению распространенности [1] и молекулярных аспектов БГ [8] среди населения Российской Федерации в целом не так уж много.

В ходе исследования было изучено распределение аллелей с различной длиной CAG-повторов в группе прошедших обследование в лаборатории НМЦ Минздрава России по молекулярной медицине. Распространенность аллеля с числом повторов более 35 в исследованной группе составила 45,50%. Высокая выявляе-

Таблица 7. Число CAG-повторов у пациентов, обратившихся для обследования в возрасте менее 20 лет

Table 7. Number of CAG repeats in patients examined at the age of less than 20 years

	Число повторов на AL1	Пол пациента	Возраст обращения в лабораторию
1	39	м	10
2	40	ж	19
3	42	м	6
4	43	ж	18
5	43	ж	19
6	44	м	11
7	44	ж	19
8	44	ж	19
9	45	ж	8
10	45	ж	18
11	45	м	18
12	46	м	19
13	48	ж	18
14	49	м	1
15	50	м	9
16	51	ж	1
17	51	м	5
18	52	м	7
19	59	м	18

мость патологического числа CAG-повторов (более 35) в гене *HTT* в исследуемых группах вероятнее всего объясняется специфическими клиническими проявлениями, которые наблюдаются у пациентов с БГ на поздних стадиях развития. В работе Забненковой с соавт. молекулярно-генетическими методами подтвержден диагноз БГ у 630 из 1092 пробандов, что составляет 58% [8]. Полученные данные сопоставимы с результатами проведенного нами исследования. Срок между дебютом заболевания и установлением диагноза БГ может варьировать от нескольких месяцев до нескольких лет, что зависит от осведомленности и настороженности как пациентов, их родственников, так и врачей, а также от характера клинических проявлений. Так, например, дебют психо-эмоциональными проявлениями может быть расценен как заболевание из психиатрической практики, а появляющиеся в дальнейшем двигательные расстройства могут объясняться побочными эффектами терапии [27]. Средний срок между дебютом и постановкой диагноза в случае ЮБГ составляет 9 ± 6 лет [24].

Важным феноменом, характерным для БГ, является вариабельность пенетрантности в зависимости от размера экспансионного аллеля. В проведенном исследовании было установлено, что из 1290 обследованных носителями аллелей с неполной пенетрантностью являются 46 человек, с полной пенетрантностью — 541 человек, что составляет 3,57% и 41,94% от общего числа соответственно. В исследовании Забненковой с соавт. среди 1092 пациентов с направительным диагнозом *хорея Гентингтона* было выявлено 42 человека, имеющих аллели с неполной пенетрантностью (3,8%), и 588 человек с числом повторов 40 и более (53,8%) [8]. Данные, полученные Забненковой и соавт. сопоставимы с данными, полученными в ходе нашего исследования.

Особой формой БГ, сопряженной в большинстве случаев с высоким числом CAG-повторов, является ЮБГ. Традиционно считается, что случаи ЮБГ чаще всего характеризуются количеством повторов более 60, однако главным критерием постановки этой формы БГ является развитие заболевания в возрасте до 20 лет [27]. С другой стороны в литературе встречаются данные, что примерно у 50% пациентов с ЮБГ число CAG-повторов не достигает 60 [28]. В других работах описаны случаи, когда число повторов у таких пациентов варьировало в диапазоне от 41 до 77 [24, 29]. К тому же встречаются сведения о дебюте заболевания у пациентов с числом повторов более 60 уже после 20 лет [30]. Выявленная нами доля обследованных с числом повторов более 60 составила 0,23%, а доля обследованных

с возрастом обращения младше 20 лет — 1,47%. К сожалению, отсутствие развернутой информации о клинической картине обследованных не позволяет точно подтвердить у них диагноз ЮБГ. Однако полученные в работе данные не идут вразрез с представлениями о редкости ювенильной формы: по данным других работ доля ЮБГ от всех случаев БГ в мире не превышает 10% [29, 31], а среди пациентов РФ колеблется от 4,7% до 6,4% [32, 33].

Также интерес представляют аллели с числом повторов от 27 до 35, а обследованные, число повторов у которых соответствует этому диапазону, были выделены нами в отдельную группу *preM*. В данной работе численность группы *preM* составила 44 человека (3,41%). Распространенность носительства премутации по данным других работ варьирует от 1,9% до 6% в мире, а в РФ может достигать 2,6% [8, 34–37]. В нашей работе среди 44 человек с выявленной премутацией встречается один гомозиготный носитель с числом повторов 33/33, что составляет 0,08% от общего числа пациентов. В работе Cubo с соавт. у 11,6% участников исследования (76 из 657) диагностировано число повторов от 27 до 35, среди них также имеется пациент с генотипом *preM/preM* и числом повторов 29/31 (0,15%) [38]. В работе Kay с соавт. носительство аллелей с премутацией было показано у 6,2% (453 из 7315 обследованных), а также всего у 5 человек (0,07%) был показан генотип *preM/preM* [36]. Интересно, что ряд работ указывает на то, что носительство премутации может в некоторых случаях вызывать легкие когнитивные, моторные и психоэмоциональные отклонения [35, 38, 39]. Также имеются данные, что аллели с промежуточным числом повторов, соответствующие состоянию премутации, встречаются у пациентов с другими нейродегенеративными заболеваниями. Так, распространенность премутации в гене *HTT* может достигать 3,5% среди пациентов с болезнью Паркинсона и 6% среди пациентов с болезнью Альцгеймера [40]. Существует мнение, что наличие премутации в экзоне 1 гена *HTT* у пациентов с другими нейродегенеративными заболеваниями может модифицировать классический фенотип этих заболеваний [32]. Также клиническую значимость выявления премутации в гене *HTT* подчеркивают данные о высокой распространенности аллелей с числом CAG-повторов в диапазоне от 27 до 35 у пациентов с психическими расстройствами [41, 42]. К сожалению, отсутствие развернутого клинического описания в проведенном исследовании не позволяет определить связь предэкспансии с другими нейродегенеративными болезнями. Надо также отметить, что выявленная премутация у мужчин может быть важ-

ной информацией на этапе медико-генетического консультирования при планировании семьи, а также при донорстве половых клеток для выполнения процедуры ЭКО в связи с высоким риском передачи последующему поколению аллеля с патогенным увеличенным количеством CAG-повторов [43].

В ходе проведенного исследования нами обнаружено 19 человек с генотипом M/preM (1,47%). Число повторов на втором аллеле может оказывать влияние на клиническую картину пациентов с БГ. Так в работе Aziz с соавт. показано влияние числа повторов на «здоровом» аллеле на возраст дебюта и тяжесть течения БГ, основанное на взаимодействии нормальных и мутантных молекул гентингина в зависимости от длины их полиглутаминового тракта. Ранний дебют характерен для пациентов с генотипом, сочетающим высокие значения экспансии на мутантном аллеле (более 45-50 CAG-повторов) с числом повторов до 15 на нормальном аллеле. Но у пациентов с числом повторов на мутантном аллеле от 35 до 45 наблюдается обратная зависимость. Сочетание экспансии до 45 повторов на мутантном аллеле с числом повторов менее 15 на нормальном аллеле характерно для пациентов с более поздним дебютом, а увеличение числа CAG-повторов на нормальном аллеле более 15 характерно для пациентов с дебютом в более раннем возрасте [13].

Определение возраста манифестации БГ является важным этапом обследования пациента, однако провести расчет данного показателя в клинических условиях часто бывает очень сложно. Для манифестирующей формы используются субъективные анамнестические данные пациента, информация от его родных и объективные данные обследования. Молекулярно-генетическое тестирование является основным этапом подтверждения данного наследственного заболевания. По данным ряда исследований, время от манифестации заболевания до возраста молекулярно-генетического подтверждения составляет не более 1 года, что делает данный показатель объективным отражением тяжести болезни, сопоставимым по клиническому значению с возрастом манифестации [26,44,45]. Предполагается, что величина экспансии определяет токсичность белка и, в некоторой степени, определяет возраст манифестации, так как чем выше число повторов, тем быстрее достигается тот уровень токсичных агрегатов, который приведет к необратимой нейродегенерации и ускорению прогрессирования симптомов [46]. В проведенной работе была показана обратная корреляция числа повторов на мутантном аллеле с возрастом молекулярно-генетического подтверждения диагноза ($p < 0,0001$,

$r = -0,4930$). В работе Дуао с соавт. корреляция возраста дебюта заболевания и числа CAG-повторов составила $-0,75$, при этом отмечается широкая вариабельность возраста начала: при числе повторов от 37 до 52 возраст дебюта варьировал от 15 до 75 лет [19]. К сожалению, по этой причине число CAG-повторов не может использоваться как единственный критерий для прогнозирования возраста манифестации БГ и темпа ее прогрессирования. Исследований о зависимости возраста дебюта заболевания от числа повторов, как и популяционных работ по распространенности БГ в РФ не очень много [1]. Так в исследовании Иллариошкина с соавт., в которое были включены 28 пациентов из 22 семей, при изучении влияния числа повторов на возраст дебюта коэффициент корреляции составил $-0,79$, а при изучении взаимосвязи числа повторов и темпа прогрессирования неврологических и психиатрических проявлений корреляция составила $0,85$ и $0,83$ соответственно [47].

БГ является аутосомно-доминантным заболеванием, и вероятность передачи мутантного гена потомству составляет 50%. Около 15% случаев развития БГ являются спорадическими, то есть в семейном анамнезе отсутствует упоминание о данном заболевании [48]. Однако в большинстве случаев это связано с отсутствием достоверных данных о родственниках пациента. В 5-8% случаев возможно возникновение и мутации *de novo* [49]. У преобладающего большинства обследованных прослеживается передача мутации от родителей. В нашем исследовании информацию о передаче патогенного аллеля последующим поколениям удалось собрать в 15 случаях в 13 семьях. В одной из семей (№8) удалось проследить передачу мутации в трех поколениях обследованных. В другой семье (№9) мутантный аллель был унаследован двумя детьми. Было показано, что в 13 из 15 случаев (86,67%) передача экспансии произошла по отцовской линии и лишь в 2 (13,33%) — по материнской. При передаче от матери число повторов во всех случаях не изменилось, в то время как при отцовской передаче в 5 случаях произошло увеличение числа повторов, в 1 случае уменьшение, а в 7 случаях число повторов не изменилось. Превалирование передачи по отцовской линии объясняется тем, что сперматогенез сопровождается меньшей стабильностью CAG-повторов в сравнении с овогенезом и влечет повышенный риск изменения числа повторов и передачи патогенного аллеля потомству [50]. В работе Забненковой с соавт. из 16 семейных случаев передача от отца произошла в 10 (62,5%), от матери — в 6 (37,5%), при этом в случаях отцовской передачи число повторов увеличилось или не изменилось, а в случае материнской передачи возможной оказалась

передача мутантного аллеля и с уменьшением числа повторов [8]. Однако в проведенной нами работе передача от матери с уменьшением числа повторов не наблюдается. Зависимость характера изменений числа повторов от пола родителя показана и в исследовании Kremer с соавт.: отцовская передача чаще сопровождается увеличением числа повторов, а для материнской передачи более характерно уменьшение числа повторов или передача экспансии в неизменном виде [51].

В данном исследовании в одном случае семейной передачи произошло увеличение на три повтора, в трех случаях — увеличение на четыре повтора, а в одном случае произошло резкое увеличение числа повторов на двадцать один. Крайне резкое увеличение числа повторов произошло при передаче от отца с числом повторов 39, что соответствует аллелю с неполной пенетрантностью. В работе Забненковой с соавт. было показано, что резкое увеличение экспансии — на 19 повторов — произошло от отца с числом повторов 53, изначально более высоким, чем в других парах родитель-ребенок [8]. Интересно, что передача в этих двух случаях произошла от отцов со значительно отличающимся числом повторов. В ряде других работ показана связь числа повторов у отца с риском возникновения новой мутации у потомства: чем выше число CAG-повторов у родителя, тем вероятнее увеличение экспансии у потомства [52].

Заключение

Золотым стандартом лабораторной диагностики болезни БГ остаются методы молекулярно-генетической диагностики, применяемые для исследования числа CAG-повторов в гене *HTT*. Так как возраст дебюта заболевания при одинаковом количестве CAG-повторов может широко варьировать, а аллели с числом повторов в диапазоне от 36 до 39 обладают неполной пенетрантностью, одни только эти данные, к сожалению, не могут быть использованы для прогнозирования тяжести и темпов развития заболевания. Диагностирование у пациентов числа повторов, соответствующего премутации, не должно оставаться без внимания, так как данная информация является важной на этапе медико-генетического консультирования пациентов при планировании потомства. Также исследовательский интерес данный диапазон повторов представляет ввиду редкого, но возможного проявления отдельных клинических симптомов БГ и модификации фенотипов других заболеваний у носителей таких аллелей.

Литература

1. Селивёрстов Ю.А., Драницына М.А., Кравченко М.А., и др. Эпидемиология болезни Гентингтона в Российской Федерации. Сб. ст. Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей. По материалам IV Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений. 2017; 244–246.
2. Baig S.S., Strong M., Quarrell O.W. The global prevalence of Huntington's disease: a systematic review and discussion. *Neurodegenerative Disease Management*. 2016; 6(4): 331–343.
3. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*. 1993; 72: 971–983.
4. Bates G., Harper P.S., Jones L. *Huntington's Disease*, 3rd edn. Oxford: Oxford University Press, 2002. 558p.
5. Illarioshkin S.N., Klyushnikov S.A., Vigont V.A., et al. Molecular Pathogenesis in Huntington's Disease. *Biochemistry (Mosc)*. 2018; 83(9): 1030–1039.
6. Losekoot M., van Belzen M.J., Seneca S., Bauer P., Stenhouse S.A., Barton D.E.; European Molecular Genetic Quality Network (EMQN). EMQN/CMGS best practice guidelines for the molecular genetic testing of Huntington disease. *Eur J Hum Genet*. 2013; 21(5):480–6.
7. Cannella M., Maglione V., Martino T., et al. New Huntington disease mutation arising from a paternal CAG34allele showing somatic length variation in serially passaged lymphoblasts. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2005; 133B(1): 127–130.
8. Забненкова В.В., Щагина О.А., Галеева Н.М., и др. Молекулярные аспекты хореи Гентингтона у жителей России. *Генетика*. 2018; 5(6): 710–718.
9. Myers R.H. Huntington's disease genetics. *NeuroRx*. 2004; 1(2): 255–62.
10. Capiluppi E., Romano L., Rebora P., et al. Late-onset Huntington's disease with 40–42 CAG expansion. *Neurological Sciences*. 2020; 41: 869–876.
11. Saudou F., Finkbeiner S., Devys D., et al. Huntingtin acts in the nucleus to induce apoptosis but death does not correlate with the formation of intranuclear inclusions. *Cell*. 1998; 95: 55–66.
12. Bjelland S., Seeberg E. Mutagenicity, toxicity and repair of DNA base damage induced by oxidation. *Mutat. Res*. 2003; 531: 37–80.
13. Aziz N.A., Jurgens C.K., Landwehrmeyer G.B., et al. Normal and mutant HTT interact to affect clinical severity and progression in Huntington disease. *Neurology*. 2009; 73(16): 1280–1285.
14. Kovtun I.V., Liu Y., Bjoras M., et al. OGG1 initiates age-dependent CAG trinucleotide expansion in somatic cells. *Nature*. 2007; 447: 447–452.
15. Spiro C., Pelletier R., Rolfsmeier M.L., et al. Inhibition of FEN-1 processing by DNA secondary structure at trinucleotide repeats. *Mol. Cell*. 1999; 4: 1079–1085.
16. McMurray C.T. Mechanisms of trinucleotide repeat instability during human development. *Nature Reviews Genetics*. 2010; 11(11): 786–799.
17. Erkinen M.G., Kim M.O., Geschwind M.D. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018; 10(4). a033118. doi:10.1101/cshperspect.a033118.
18. Brinkman R.R., Mezei M.M., Theilmann J., et al. The likelihood of being affected with Huntington disease by a particular age, for a specific CAG size. *Am J Hum Genet*. 1997. 60(5): 1202–1210.

19. Duyao M., Ambrose C., Myers R., et al. Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nature Genetics*. 1993; 4(4): 387–392.
20. Langbehn D., Brinkman R., Falush D., et al. A new model for prediction of the age of onset and penetrance for Huntington's disease based on CAG length. *Clinical Genetics*. 2004; 65(4): 267–277.
21. Назаров В.Д., Лапин С.В., Гавриченко А.В., и др. Выявление экспансии тринуклеотидных повторов при болезни Гентингтона. *Медицинская генетика*. 2017; 3: 24–29.
22. Losekoot M., van Belzen M.J., Seneca S. et al. EMQN/CMGS best practice guidelines for the molecular genetic testing of Huntington disease. *Eur J Hum Genet*. 2013; 21(5): 480–486.
23. Quarrell O.W., Handley O., O'Donovan K. et al. Discrepancies in reporting the CAG repeat lengths for Huntington's disease. *Eur J Hum Genet*. 2012 Jan; 20(1): 20–6.
24. Руденская Г.Е., Саввин Д.А., Федотов В.П., и др. Ювенильная болезнь Гентингтона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2010; 4(2): 52–58.
25. Мунасипова С.Э., Залялова З.А. Клинико-эпидемиологические аспекты болезни Гентингтона в Республике Татарстан. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020; 14(2): 23–28.
26. Проскокова Т.Н., Скратнев А.С. Эпидемиология болезни Гентингтона в Хабаровском крае. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2016; 2: 28–32.
27. Quarrell O., O'Donovan K.L., Bandmann O., et al. The Prevalence of Juvenile Huntington's Disease: A Review of the Literature and Meta-Analysis. *PLoS Curr*. 2012; 4:e4f8606b742ef3. doi: 10.1371/4f8606b742ef3.
28. Quarrell O.W., Nance M.A., Nopoulos P., et al. Managing juvenile Huntington's disease. *Neurodegenerative Disease Management*. 2013; 3(3): 267–276.
29. Ruocco H., Lopes-Cendes I., Laurito T., et al. Clinical presentation of juvenile Huntington disease. *Arq. Neuropsiquiatr*. 2006; 64: 5–9.
30. Squitieri F., Cannella M., Giallonardo P., et al. Onset and pre-onset studies to define the Huntington's disease natural history. *Brain Research Bulletin*. 2001; 56(3–4): 233–238.
31. Ajitkumar A., De Jesus O. Huntington Disease. 2022 Oct 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022; PMID: 32644592.
32. Никитина М.А., Брагина Е.Ю., Гомбоева Д.Е., и др. Атипичное течение болезни Паркинсона с клиническими проявлениями болезни Гентингтона у пациентки с аллелем 27 CAG повторов в гене HTT. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 4: 235–240.
33. Юдина Г.К., Соловых Н.Н., Шоломов И.И. Клинико-генетическая характеристика наследственных экстрапирамидных заболеваний в Саратовской области. *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005; 5: 52–55.
34. Costa M. do C., Magalhães P., Guimarães L., et al. The CAG repeat at the Huntington disease gene in the Portuguese population: insights into its dynamics and to the origin of the mutation. *Journal of Human Genetics*. 2005; 51(3): 189–195.
35. Ha A.D., Beck C.A., Jankovic J. Intermediate CAG repeats in Huntington's disease: Analysis of COHORT. *Tremor Other Hyperkinet Mov*. 2012; 2: tre-02-64-287-4.
36. Kay C., Collins J.A., Miedzybrodzka Z., et al. Huntington disease reduced penetrance alleles occur at high frequency in the general. *Neurology*. 2016; 87: 282–288.
37. Downing N.R., Lourens S., De Soriano I., et al. PREDICT-HD Investigators and Coordinators of the Huntington Study Group. Phenotype Characterization of HD Intermediate Alleles in PREDICT-HD. *J Huntingtons Dis*. 2016; 5(4): 357–368.
38. Cubo E., Ramos-Arroyo M.A., Martínez-Horta S., et al. Clinical manifestations of intermediate allele carriers in Huntington disease. *Neurology*. 2016; 87(6): 571–578.
39. Killoran A., Biglan K.M., Jankovic J., et al. Characterization of the Huntington intermediate CAG repeat expansion phenotype in PHAROS. *Neurology*. 2013; 80(22): 2022–2027.
40. Menéndez-González M., Clarimón J., Allende I.R., et al. HTT gene intermediate alleles in neurodegeneration: Evidence for association with Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*. 2019; 76: 215.e9–215.e14. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.11.014.
41. Ramos E.M., Gilli T., Mysore J.S., et al. Prevalence of Huntington's disease gene CAG trinucleotide repeat alleles in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2015; 17(4): 403–408.
42. Perlis R.H., Smoller J.W., Mysore J., et al. Prevalence of Incompletely Penetrant Huntington's Disease Alleles Among Individuals With Major Depressive Disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2010; 167(5): 574–579.
43. Telenius H., Almqvist E., Kremer B., et al. Somatic mosaicism in sperm is associated with intergenerational (CAG)_n changes in Huntington disease. *Human Molecular Genetics*. 1995; 4(2): 189–195.
44. Chena Y.-S., Hua T.-M., Wanga Y.-Y., Wu C.-L. A case of Huntington's disease presenting with psychotic symptoms and rapid cognitive decline in the early stage. *European Journal of Psychiatry*. 2019. 36(1): 65–66.
45. Морозов И.И., Емельянов Ю.В. Клинический случай болезни Гентингтона в психиатрической практике. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации*. 2017; 3: 62–65.
46. Kaplan S., Itzkovitz S., Shapiro E. A Universal Mechanism Ties Genotype to Phenotype in Trinucleotide Diseases. *PLoS Computational Biology*. 2007; 3(11): e235. doi: 10.1371/journal.pcbi.0030235.
47. Illarioshkin S.N., Igarashi S., Onodera O., et al. Trinucleotide repeat length and rate of progression of Huntington's disease. *Annals of Neurology*. 1994; 36(4): 630–635.
48. Folstein S.E. Huntington's disease: A disorder of families. *Johns Hopkins University Press*. 1989. 251p.
49. Agostinho L.A., Dos Santos S.R., Alvarenga R.M., et al. A systematic review of the intergenerational aspects and the diverse genetic profiles of Huntington's disease. *Genet Mol Res*. 2013; 12(2): 1974–1981.
50. Goldberg Y.P., Kremer B., Andrew S.E., et al. Molecular analysis of new mutations for Huntington's disease: intermediate alleles and sex of origin effects. *Nature Genetics*. 1993; 5(2): 174–179.
51. Kremer B., Almqvist E., Theilmann J., et al. Sex-dependent mechanisms for expansions and contractions of the CAG repeat on affected Huntington disease chromosomes. *Am J Hum Genet*. 1995; 57(2): 343–50.
52. Semaka A., Hayden M.R. Evidence-based genetic counselling implications for Huntington disease intermediate allele predictive test results. *Clin. Genet*. 2014; 85(4): 303–311.

References

1. Seliverstov Yu.A., Dranitsyna M.A., Kravchenko M.A., et al. Epidemiologiya bolezni Geningtonga v Rossiyskoy Federatsii. V kn. *Bolezni' Parkinsona i rasstroystva dvizheniy. Rukovodstvo dlya vrachey. Po materialam IV Natsional'nogo kongressa po bolezni Parkinsona i rasstroystvam dvizheniy* [Epidemiology of Huntington's disease in the Russian Federation. In: *Parkinson's disease and movement disorders. Guide for doctors. Based on materials from the*

- IV National Congress on Parkinson's disease and movement disorders]. 2017; 244-246. (In Russ.)
2. Baig S.S., Strong M., Quarrell O.W. The global prevalence of Huntington's disease: a systematic review and discussion. *Neurodegenerative Disease Management*. 2016; 6(4): 331-343.
 3. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*. 1993; 72: 971-983.
 4. Bates G., Harper P.S., Jones L. *Huntington's Disease*, 3rd edn. Oxford: Oxford University Press, 2002. 558p.
 5. Illarioshkin S.N., Klyushnikov S.A., Vigot V.A., et al. Molecular Pathogenesis in Huntington's Disease. *Biochemistry (Mosc)*. 2018; 83(9): 1030-1039.
 6. Losekoot M., van Belzen M.J., Seneca S., Bauer P., Stenhouse S.A., Barton D.E.; European Molecular Genetic Quality Network (EMQN). EMQN/CMGS best practice guidelines for the molecular genetic testing of Huntington disease. *Eur J Hum Genet*. 2013; 21(5):480-6.
 7. Cannella M., Maglione V., Martino T., et al. New Huntington disease mutation arising from a paternal CAG34allele showing somatic length variation in serially passaged lymphoblasts. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2005; 133B(1): 127-130.
 8. Zabnenkova V., Schagina O.A., Galeeva N.M., et al. *HTT* gene premutation allele frequencies in the Russian Federation. *Russian Journal of Genetics*. 2018; 54(6): 732-739.
 9. Myers R.H. Huntington's disease genetics. *NeuroRx*. 2004; 1(2): 255-62.
 10. Capiluppi E., Romano L., Rebora P., et al. Late-onset Huntington's disease with 40-42 CAG expansion. *Neurological Sciences*. 2020; 41: 869-876.
 11. Saudou F., Finkbeiner S., Devys D., et al. Huntingtin acts in the nucleus to induce apoptosis but death does not correlate with the formation of intranuclear inclusions. *Cell*. 1998; 95: 55-66.
 12. Bjelland S., Seeberg E. Mutagenicity, toxicity and repair of DNA base damage induced by oxidation. *Mutat. Res*. 2003; 531: 37-80.
 13. Aziz N.A., Jurgens C.K., Landwehrmeyer G.B., et al. Normal and mutant HTT interact to affect clinical severity and progression in Huntington disease. *Neurology*. 2009; 73(16): 1280-1285.
 14. Kovtun I.V., Liu Y., Bjoras M., et al. OGG1 initiates age-dependent CAG trinucleotide expansion in somatic cells. *Nature*. 2007; 447: 447-452.
 15. Spiro C., Pelletier R., Rolfsmeier M.L., et al. Inhibition of FEN-1 processing by DNA secondary structure at trinucleotide repeats. *Mol. Cell*. 1999; 4: 1079-1085.
 16. McMurray C.T. Mechanisms of trinucleotide repeat instability during human development. *Nature Reviews Genetics*. 2010; 11(11): 786-799.
 17. Erkinen M.G., Kim M.O., Geschwind M.D. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018; 10(4). a033118. doi:10.1101/cshperspect.a033118.
 18. Brinkman R.R., Mezei M.M., Theilmann J., et al. The likelihood of being affected with Huntington disease by a particular age, for a specific CAG size. *Am J Hum Genet*. 1997. 60(5): 1202-1210.
 19. Duyao M., Ambrose C., Myers R., et al. Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nature Genetics*. 1993; 4(4): 387-392.
 20. Langbehn D., Brinkman R., Falush D., et al. A new model for prediction of the age of onset and penetrance for Huntington's disease based on CAG length. *Clinical Genetics*. 2004; 65(4): 267-277.
 21. Nazarov V.D., Lapin S.V., Gavrichenko A.V., et al. Vyavleniye ekspansii trinukleotidnykh povtorov pri bolezni Gentingtona. [Investigation of trinucleotides expansion level in Huntington disease with triplet repeats PCR]. *Meditsinskaya genetika [Medical Genetics]*. 2017; 16(3):24-29. (In Russ.)
 22. Losekoot M., van Belzen M.J., Seneca S. et al. EMQN/CMGS best practice guidelines for the molecular genetic testing of Huntington disease. *Eur J Hum Genet*. 2013; 21(5): 480-486.
 23. Quarrell O.W., Handley O., O'Donovan K. et al. Discrepancies in reporting the CAG repeat lengths for Huntington's disease. *Eur J Hum Genet*. 2012 Jan;20(1): 20-6.
 24. Rudenskaya G.E., Savvin D.A., Fedotov V.P., et al. Yuvenil'naya bolezni' Gentingtona. [Juvenile Huntington's disease]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii [Annals of Clinical and Experimental Neurology]*. 2010; 4(2): 52-58. (In Russ.)
 25. Munasipova S.E., Zalyalova Z.A. Kliniko-epidemiologicheskiye aspekty bolezni Gentingtona v Respublike Tatarstan [Clinical and Epidemiological Aspects of Huntington Disease in the Republic of Tatarstan]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii [Annals of Clinical and Experimental Neurology]*. 2020; 14(2): 23-28. (In Russ.)
 26. Proskokova T.N., Skretnev A.S. Epidemiologiya bolezni Gentingtona v Khabarovskom kraye [Epidemiology of Huntington's disease in the Khabarovsk Territory]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii [Annals of Clinical and Experimental Neurology]*. 2016; 2: 28-32. (In Russ.)
 27. Quarrell O., O'Donovan K.L., Bandmann O., et al. The Prevalence of Juvenile Huntington's Disease: A Review of the Literature and Meta-Analysis. *PLoS Curr*. 2012; 4:e4f8606b742ef3. doi: 10.1371/4f8606b742ef3.
 28. Quarrell O.W., Nance M.A., Nopoulos P., et al. Managing juvenile Huntington's disease. *Neurodegenerative Disease Management*. 2013; 3(3): 267-276.
 29. Ruocco H., Lopes-Cendes I., Laurito T., et al. Clinical presentation of juvenile Huntington disease. *Arq. Neuropsiquiatr*. 2006; 64: 5-9.
 30. Squitieri F., Cannella M., Giallonardo P., et al. Onset and pre-onset studies to define the Huntington's disease natural history. *Brain Research Bulletin*. 2001; 56(3-4): 233-238.
 31. Ajitkumar A., De Jesus O. Huntington Disease. 2022 Oct 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022; PMID: 32644592.
 32. Nikitina M.A., Bragina E.Yu., Nazarenko M.S., et al. Atipichnoye techeniye bolezni Parkinsona s klinicheskimi proyavleniyami bolezni Gentingtona u patsiyentki s allelem 27 CAG povtorov v gene HTT [Atypical course of Parkinson's disease with clinical manifestations of Huntington's disease in a patient with an allele of 27 CAG repeats in the HTT gene]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny [Bulletin of Siberian Medicine]*. 2020;19(4):235-240. (In Russ.)
 33. Yudina G.K., Solovykh N.N., Sholomov I.I. Kliniko-geneticheskaya kharakteristika nasledstvennykh ekstrapiramidnykh zabollevaniy v Saratovskoy oblasti [Clinical and genetic characteristics of hereditary extrapyramidal diseases in the Saratov region]. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2005; 5: 52-55. (In Russ.)
 34. Costa M. do C., Magalhães P., Guimarães L., et al. The CAG repeat at the Huntington disease gene in the Portuguese population: insights into its dynamics and to the origin of the mutation. *Journal of Human Genetics*. 2005; 51(3): 189-195.
 35. Ha A.D., Beck C.A., Jankovic J. Intermediate CAG repeats in Huntington's disease: Analysis of COHORT. *Tremor Other Hyperkinet Mov*. 2012; 2: tre 02-64-287-4.
 36. Kay C., Collins J.A., Miedzybrodzka Z., et al. Huntington disease reduced penetrance alleles occur at high frequency in the general. *Neurology*. 2016; 87: 282-288.

37. Downing N.R., Lourens S., De Soriano I., et al. PREDICT-HD Investigators and Coordinators of the Huntington Study Group. Phenotype Characterization of HD Intermediate Alleles in PREDICT-HD. *J Huntingtons Dis.* 2016; 5(4): 357-368.
38. Cubo E., Ramos-Arroyo M.A., Martinez-Horta S., et al. Clinical manifestations of intermediate allele carriers in Huntington disease. *Neurology.* 2016; 87(6): 571-578.
39. Killoran A., Biglan K.M., Jankovic J., et al. Characterization of the Huntington intermediate CAG repeat expansion phenotype in PHAROS. *Neurology.* 2013; 80(22): 2022-2027.
40. Menéndez-González M., Clarimón J., Allende I.R., et al. HTT gene intermediate alleles in neurodegeneration: Evidence for association with Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2019; 76: 215.e9-215.e14. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.11.014.
41. Ramos E.M., Gilli T., Mysore J.S., et al. Prevalence of Huntington's disease gene CAG trinucleotide repeat alleles in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders.* 2015; 17(4): 403-408.
42. Perlis R.H., Smoller J.W., Mysore J., et al. Prevalence of Incompletely Penetrant Huntington's Disease Alleles Among Individuals With Major Depressive Disorder. *American Journal of Psychiatry.* 2010; 167(5): 574-579.
43. Telenius H., Almqvist E., Kremer B., et al. Somatic mosaicism in sperm is associated with intergenerational (CAG)_n changes in Huntington disease. *Human Molecular Genetics.* 1995; 4(2): 189-195.
44. Chena Y.-S., Hua T.-M., Wanga Y.-Y., Wu C.-L. A case of Huntington's disease presenting with psychotic symptoms and rapid cognitive decline in the early stage. *European Journal of Psychiatry.* 2019. 36(1): 65-66.
45. Morozov I.I., Emelyanov Yu.V. Klinicheskiy sluchay bolezni Gentingtona v psikiatricheskoy praktike [Clinical case of Huntington's disease in psychiatric practice]. *Zdravookhraneniye Yugry: opyt i innovatsii* [Healthcare of Ugra: experience and innovations]. 2017;: 62-65. (In Russ.)
46. Kaplan S., Itzkovitz S., Shapiro E. A Universal Mechanism Ties Genotype to Phenotype in Trinucleotide Diseases. *PLoS Computational Biology.* 2007; 3(11): e235. doi: 10.1371/journal.pcbi.0030235.
47. Illarioshkin S.N., Igarashi S., Onodera O., et al. Trinucleotide repeat length and rate of progression of Huntington's disease. *Annals of Neurology.* 1994; 36(4): 630-635.
48. Folstein S.E. Huntington's disease: A disorder of families. Johns Hopkins University Press. 1989. 251p.
49. Agostinho L.A., Dos Santos S.R., Alvarenga R.M., et al. A systematic review of the intergenerational aspects and the diverse genetic profiles of Huntington's disease. *Genet Mol Res.* 2013; 12(2): 1974-1981.
50. Goldberg Y.P., Kremer B., Andrew S.E., et al. Molecular analysis of new mutations for Huntington's disease: intermediate alleles and sex of origin effects. *Nature Genetics.* 1993; 5(2): 174-179.
51. Kremer B., Almqvist E., Theilmann J., et al. Sex-dependent mechanisms for expansions and contractions of the CAG repeat on affected Huntington disease chromosomes. *Am J Hum Genet.* 1995; 57(2): 343-50.
52. Semaka A., Hayden M.R. Evidence-based genetic counselling implications for Huntington disease intermediate allele predictive test results. *Clin. Genet.* 2014; 85(4): 303-311.