

РАЗДЕЛ 3.**Другие двигательные расстройства****Генетическая структура аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных атаксий в российской популяции**

С.А. Ключников, Н.Ю. Абрамычева, А.С. Ветчинова, Е.П. Нужный, М.В. Ершова, С.Н. Иллариошкин

Научный центр неврологии (Москва)

Наследственные атаксии (НА) — клинически и генетически крайне гетерогенная группа наследственных нейродегенеративных заболеваний, основной характеристикой которых является эпизодическое или постоянное нарушение координации движений, обусловленное дегенерацией мозжечка и его афферентных и эфферентных нейрональных систем [1]. В настоящее время по механизму передачи в поколениях НА подразделяют на аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные, X-сцепленные формы, атаксии с митохондриальным типом наследования. Кроме этого также выделяют спорадические формы с неустановленным или неизвестным механизмом генетической передачи.

Распространенность НА составляет около 5–10 случаев на 100000 населения, в частности, аутосомно-доминантных форм — 1–5 на 100000 населения, аутосомно-рецессивных форм — 3 на 100000 [2]. Приведенные цифры позволяют говорить об атаксиях как об одной из наиболее широко распространенных групп среди всех наследственных заболеваний нервной системы, уступающей по своей частоте лишь наследственным нервно-мышечным заболеваниям.

В течение уже более чем 50 лет НА находятся в числе приоритетных направлений научных исследований специалистов отделения наследственных и дегенеративных заболеваний нервной системы Научного центра неврологии (НЦН). На основании многолетних детальных наблюдений семей, отягощенных дегенеративной патологией мозжечковых систем, был описан ряд новых форм данных заболеваний, изучены вопросы фенотипического полиморфизма и биохимических звеньев патогенеза, разработаны новые методы диагностики. С 1994 года, после создания в центре специализированной ДНК-лаборатории, анализ НА вышел на качественно новый уровень, определяющийся использованием наиболее современных молекулярно-генетических технологий, позволяющих изучать генетическую структуру наследственных атаксий в российской популяции и проводить детальный анализ клинико-генетических корреляций, а также осуществлять прямую ДНК-диагностику и профилактику болезни в консультируемых семьях с известным генетическим дефектом. В настоящей статье обобщен многолетний опыт молекулярно-генетической диагностики наследственных аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных атаксий в Научном центре неврологии.

Аутосомно-доминантные спиноцеребеллярные атаксии

Аутосомно-доминантные спиноцеребеллярные атаксии (АД-СЦА) характеризуются прогрессирующей атаксией, возникающей вследствие дегенерации мозжечка, а также, как правило, вовлечением в патологический процесс других отделов центральной и периферической нервной системы, что формирует весьма гетерогенные клинические фенотипы. Первая классификация АД-СЦА, основанная на фенотипических характеристиках, была предложена А. Harding [3]: она выделяла АД-СЦА типа I, характеризующуюся сочетанием мозжечковой симптоматики с пирамидными и экстрапирамидными симптомами, офтальмоплегией, атрофией зрительного нерва, амиотрофией и деменцией, АД-СЦА II типа — сочетание мозжечковой симптоматики с утратой зрения на фоне пигментной дегенерацией сетчатки, а также АД-СЦА III типа с наличием сравнительно изолированной («чистой») мозжечковой атаксии.

С развитием молекулярно-генетических методов диагностики было показано, что столь большое разнообразие клинических фенотипов вызывается мутациями в различных генах. В настоящее время описано свыше 40 генетических форм СЦА [4]. Хронологически первой формой АД-СЦА стала СЦА 1-го типа (СЦА 1) [5], ген которой клонирован в 1993 году. Показано, что данная патология вызывается динамической мутацией — экспансией тринуклеотидных CAG-повторов, кодирующих аминокислоту глутамин, в гене *ATX1* на хромосоме 6p22.3, как и при некоторых других наследственных заболеваниях — болезни Гентингтона, спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди, дентаторубро-паллидолизисовой атрофии (ДРПЛА). Клонирование гена СЦА 1 стало основой для разработки протокола молекулярной диагностики, в том числе и пресимптомного (предиктивного) ДНК-тестирования [6]. В дальнейшем подобные «полиглутаминовые» мутации выявлены при ряде других АД-СЦА (2, 3, 6, 7, 17 типов).

Современная генетическая классификация АД-СЦА по типам, обозначенным порядковыми номерами, весьма сложна и неоднозначна [4]. Некоторые номера в ней пропущены (например, СЦА 9), другие четко очерченные клинические формы АД-СЦА с идентифицированным генным дефектом не имеют номера (например, ДРПЛА). Номера СЦА, как правило, присваивались в соответствии с порядком описания, и позже нередко выяснялось, например, что СЦА 19 и 22, как и СЦА 15 и 16 — одна и та же нозологическая форма. В то же время СЦА 3 была долгое время известна под названием болезнь Мачадо-Джозеф (MJD) (по фамилиям семей, в которых она впервые была диагностирована). Таким образом, в генетической классификации

АД-СЦА имеются «пропущенные» номера, СЦА без номера и СЦА с известными в литературе эпонимическими названиями.

Для части АД-СЦА идентифицированы гены и мутации, для некоторых картированы только аллельные локусы. АД-СЦА, для которых определены гены, ответственные за развитие заболевания, можно разделить на 4 группы [7]:

1. СЦА с экспансией экзонных СAG-повторов, кодирующих патологически длинные полиглутаминовые цепи в транслируемом белке — СЦА 1, 2, 3, 6, 7, 17, ДРПЛА и частично СЦА8.

2. Экспансия микросателлитных повторов в некодирующих участках соответствующих генов — СЦА 10, 12, 31, 36 и частично СЦА 8.

3. Точковые мутации (включая небольшие инсерции и делеции) — СЦА 5, 11, 13, 14, 19/22, 23, 26, 27, 28, 29 и 35.

4. Большие дупликации или делеции — СЦА 15 и, вероятно, СЦА 20.

СЦА 8 попадает в 1-ю и 2-ю группу, поскольку в случае этого заболевания могут реализовываться оба мутационных механизма. Экспансия тринуклеотидных СТG-повторов в нетранслируемом участке гена *ATXN8OS* может приводить к РНК-опосредуемой токсичности, а экспансия СAG-повторов в перекрывающемся гене *ATXN8* может транслироваться в небольшой степени в удлинённые полиглутаминовые цепи.

При СЦА с экспансией экзонных СAG-повторов триплетные повторы нестабильны (динамическая мутация), что приводит к увеличению их количества при митозах и мейозах в клетках герминогенного ряда, особенно во время сперматогенеза (который происходит в течение всей жизни, в отличие от яйцеклеток, которые не делятся). Также наблюдается обратная корреляция между количеством СAG-повторов и возрастом начала заболевания, хотя возраст дебюта заболевания у конкретного пациента можно достаточно точно предсказать только в случаях с очень большим количеством повторов. В последующих поколениях заболевание манифестирует раньше и протекает тяжелее, то есть наблюдается феномен антиципации, особенно при передаче патологического гена по отцовской линии [1].

Близкое сходство клинических признаков разных генетических типов АД-СЦА, а также выраженный внутри- и межсемейный фенотипический полиморфизм у различных пациентов создают существенные трудности в постановке клинического диагноза. Ключевыми исследованиями являются магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и ДНК-диагностика в тех случаях, когда идентифицирован мутантный ген конкретной формы АД-СЦА.

Истинную распространенность в популяции различных генетических форм АД-СЦА оценить сложно, поскольку количество проведенных широких эпидемиологических исследований при наиболее часто встречающихся типах СЦА до сих пор недостаточно, а редко встречающиеся формы идентифицированы только в единичных семьях. Более половины пациентов, больных СЦА, имеют типы 1, 2, 3, 6 или 7, все остальные встречаются значительно реже [1].

В ДНК-лаборатории НЦН сформирован уникальный банк ДНК 105 российских семей, отягощенных АД-СЦА, ориентированный на молекулярный скрининг и проведение ДНК-диагностики. В обследованной выборке российских семей 91% составили семьи этнических славян (русские, украинцы и белорусы), 9% семей представлены другими национальностями (якуты, буряты, чеченцы и евреи). Учитывая тот факт, что мутации при большинстве наиболее распространенных АД-СЦА относятся к классу «динамических», для проведения молекулярного скрининга были разработаны и оптимизированы методы и протоколы детекции экспансии тринуклеотидных повторов в генах СЦА 1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 17 и ДРПЛА.

При анализе частот различных форм АД-СЦА в нашей выборке обнаружены следующие молекулярные формы: СЦА 1 — в 28 семьях, СЦА 2 — в 21, СЦА 3 — в 7, СЦА 6 — в 1 семье, СЦА 7 — также в 1 семье, СЦА 17 — в 3 семьях, СЦА 29 — в 1 семье. Таким образом, различные генетические формы АД-СЦА идентифицированы в 59% отягощенных российских семей, причем около половины (47%) приходится на долю СЦА 1 и СЦА 2. В 43 семьях (41%) мутаций известных молекулярных форм СЦА не обнаружено, что требует дополнительных молекулярно-генетических исследований. Данные о распространенности различных молекулярных форм СЦА в российской популяции суммированы на рисунке.

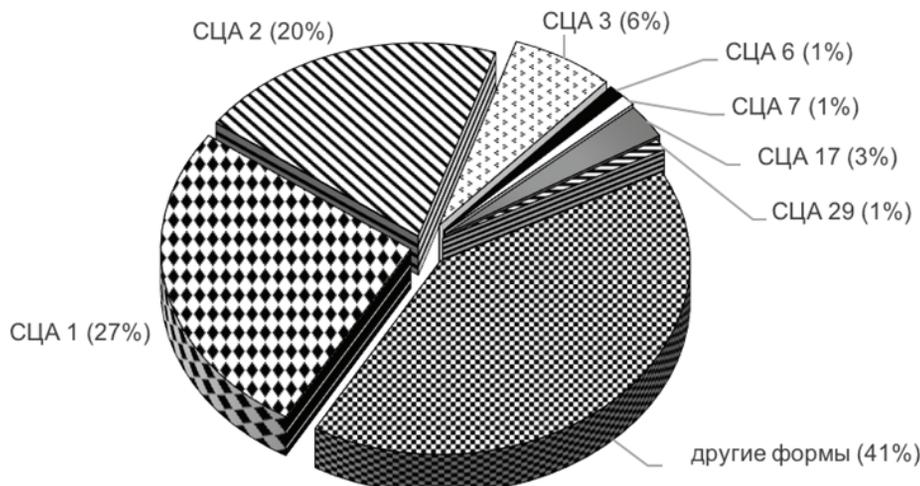


Рисунок. Распространенность различных генетических форм АД-СЦА в российских семьях.

Полученные нами данные о распространенности различных генетических форм АД-СЦА в большой российской выборке во многом совпадают с результатами итальянских исследователей, обнаруживших превалирование СЦА 1 и СЦА 2 в Италии [8]. В то же время СЦА 3 (болезнь Мачадо–Джозеф) находится по частоте только на 3-м месте (6% всех обследо-

ванных российских семей), являясь весьма редким наследственным заболеванием, что отличает российскую популяцию от многих других популяций большинства европейских стран, США и Японии, в которых СЦА 3 является преобладающей формой СЦА, составляя до 40% всех генетических форм АД-СЦА. Примечательно, что первой формой АД-СЦА, обнаруженной в российской популяции сотрудниками НЦН, была СЦА 1 — наиболее распространенная в России молекулярная форма из данной группы наследственных нейродегенераций [9]. Следует отметить, что в Якутии имеется наиболее обширная в мире серия случаев СЦА 1, а в 88,1% всех якутских семей с НА заболевание представляет собой именно форму СЦА 1 [10].

Анализ клинико-генетических корреляций позволил установить обратную зависимость между числом СAG-повторов и возрастом дебюта СЦА 1, СЦА 2 и СЦА 3. Детальный анализ фенотипов показал, что различные молекулярные формы АД-СЦА, несмотря на сходство клинической картины, имеют характерные фенотипические особенности, в частности СЦА типов 1–3 характеризуются сочетанием мозжечковой, пирамидной и экстрапирамидной симптоматики, в то же время для СЦА 6 более характерно наличие сравнительно изолированного («чистого») мозжечкового синдрома. «Перекрытие» клинической картины заболевания при различных формах АД-СЦА позволяет констатировать невозможность и некорректность попыток точно диагностировать конкретную форму АД-СЦА по данным клиники без сопутствующей ДНК-диагностики. Комплексное клинико-молекулярно-генетическое обследование семей,отягощенных АД-СЦА, позволило проанализировать конкретные случаи с особенностями клинической картины НА. В частности, нами наблюдалась уникальная российская семья с СЦА 2 (3 больных в двух поколениях). Клиническая картина заболевания, ранее не описанная, была представлена в дебюте у всех пациентов симптомами подострой энцефалопатии с галлюцинациями, амнезией, деменцией, эпилептиками у пробанда, трудно отличимой от болезни Альцгеймера и прионных болезней. В дальнейшем присоединялась мозжечково-пирамидная и бульбарная симптоматика с летальным исходом спустя 2–3 года от дебюта заболевания [11]. Недавно нами выявлен первый случай СЦА 17 в российской популяции [12]. Ген, ответственный за развитие заболевания, кодирует ТАТА-бокс-связывающий белок, в связи с этим он получил название *TBP* (ТАТА-binding protein) [13]. Участок с микросателлитными СAG/СAA-повторами, экспансия которых вызывает развитие заболевания, располагается в 3-м экзоне. Границы нормальных значений величины полиглутаминового участка в белке находятся между 25 и 44 аминокислотными остатками. Аллели, вызывающие развитие заболевания, имеют в своем составе 43–63 СAG/СAA-повторов. При этом уровень экспансии 43–49 повторов считается зоной неполной пенетрантности гена. У пациента — мужчины 27 лет, страдающего настоящим заболеванием в течение 7 лет, выявлено гетерозиготное носительство мутантного аллеля в гене *TBP* с количеством СAG/СAA повторов 45. Клиническая картина у пациента — мозжечковая атаксия с эпилептиками без сопутствующих гиперкинезов, дистонии и когнитивного дефицита — соответствует форме заболевания, вызванной мутацией с неполной пенетрантностью (количество СAG/СAA повторов менее 49). В роду пациента подобное заболевание не встречалось, однако при проведении ДНК-диагностики родителей, у здоровой матери больного был найден идентичный мутантный аллель, что ярко демонстрирует явление неполной пенетрантности мутации при данной молекулярной форме АД-СЦА. В дальнейшем наличие СЦА 17 было установлено еще в 2 семьях.

Нами также получен опыт применения технологий секвенирования следующего поколения (NGS) в диагностике редких форм наследственных атаксий. Так, в родословной русского этнического происхождения с аутосомно-доминантной прогрессирующей СЦА с ранним развитием, включавшей 5 пациентов в трех поколениях, с помощью технологии NGS у всех больных выявлена патогенная мутация — замена p.Val1553Met в гене *ITPR1* на хромосоме 3p26.1 (СЦА 29). Данная семья находится под нашим наблюдением свыше 25 лет, и лишь применение высокопроизводительного секвенирования нового поколения помогло поставить точный молекулярный диагноз [14].

Планируется дальнейшее изучение распространенности АД-СЦА в российской популяции, в том числе с применением новейших технологий высокопроизводительного секвенирования.

Аутосомно-рецессивные спиноцеребеллярные атаксии

Аутосомно-рецессивные спиноцеребеллярные атаксии (АР-СЦА) — обширная и гетерогенная группа наследственных заболеваний, характеризующихся дегенерацией или нарушением развития мозжечка, поражением спинного мозга и/или периферической нервной системы, аутосомно-рецессивным типом наследования и, в большинстве случаев, дебютом в детском или молодом возрасте. Помимо поражения нервной системы, для данной группы заболеваний характерно вовлечение других органов (сердца, поджелудочной железы, глаз, кожи и др.). При неврологическом осмотре кроме атаксии выявляются другие симптомы поражения нервной системы: полиневропатия, глазодвигательные расстройства, экстрапирамидные и когнитивные нарушения, симптомы поражения пирамидных трактов, эпилептические приступы и другие [1].

АР-СЦА характеризуются широким полиморфизмом клинических проявлений в отношении возраста дебюта, темпа прогрессирования, спектра неврологических и экстракраниальных симптомов. Один и тот же фенотип может встречаться при различных заболеваниях, как например при атаксии Фридрейха (АФ) и атаксии с дефицитом витамина Е. С другой стороны, мутации в одних и тех же генах могут приводить к различным фенотипам заболевания с несхожей клинической картиной (дебют АФ в детском и зрелом возрасте, наличие атипичных форм с сохранными сухожильными рефлексам, спастичностью, атрофией зрительных нервов). Учитывая широкую фенотипическую и генетическую гетерогенность данной группы заболеваний, клиническая верификация диагноза и молекулярная диагностика с выявлением мутаций в конкретных генах весьма затруднительна.

АР-СЦА включают в себя более 60 различных клинических форм, при этом до сих пор не разработана общепринятая генетическая классификация данной группы наследственных заболеваний. Наиболее частой нозологической формой АР-СЦА является АФ. Показано, что в российской популяции АФ встречается в 34,7% среди всех случаев атаксий с аутосомно-ре-

рецессивным типом наследования [15]. АФ обусловлена мутациями в гене фратаксина (*FXN*) и в большинстве случаев связана с экспансией GAA-тринуклеотидных повторов в первом интроне гена, что приводит к нарушению митохондриального транспорта железа [16]. Чаще болезнь проявляется в возрасте 5–25 лет, ведущим симптомом является смешанная (мозжечковая и сенситивная) атаксия. Клиническое течение варьируемо, но, как правило, спустя 10–15 лет после дебюта заболевания утрачивается способность ходить, стоять, сидеть без поддержки. Первыми гибнут нейроны спинальных ганглиев, затем развивается вторичная дегенерация спинocerebellарных и пирамидных путей, а также задних канатиков спинного мозга. В связи с этим клиническая картина АФ характеризуется прогрессирующей статико-локомоторной атаксией, потерей проприоцептивной и вибрационной чувствительности, арефлексией, глазодвигательными нарушениями в сочетании с пирамидными симптомами [17]. Возможно также поражение других проводящих путей (например, слухового, зрительного и др.). С течением заболевания, как правило, развиваются экстракраневральные нарушения: гипертрофическая кардиомиопатия, сахарный диабет, сколиоз, эквинуварусные деформации стоп. При МРТ головного мозга атрофия мозжечка выявляется лишь на поздних стадиях, однако отмечается умеренная атрофия ствола головного мозга и спинного мозга.

Нами было обследовано более 40 пациентов с АФ, при этом клиническая картина заболевания была представлена широким спектром фенотипов: «классический», АФ с сохранными сухожильными рефлексам, фенотип спастической атаксии, атипичный «мягкий» вариант АФ, вариант LOFA (поздний дебют АФ) и вариант VLOFA (очень поздний дебют АФ) [15, 17–19]. Известно, что клиническая картина заболевания во многом определяется величиной экспансии GAA-повторов, однако многие проявления (в т.ч. экстракраневральные) нельзя полностью объяснить этим фактором, поэтому в настоящее время крайне перспективным является изучение эпигенетических механизмов формирования фенотипа при АФ.

Молекулярно-генетическая диагностика остальных форм AP-СЦА крайне затруднена из-за значительной генетической гетерогенности группы и схожести клинических проявлений заболеваний. До настоящего времени ДНК-диагностика AP-СЦА состояла в последовательном анализе генов, выбранных на основании клинической картины и параклинических обследований, методом сэнгеровского секвенирования. Такой подход занимает длительное время и является достаточно трудоемким и дорогостоящим. В последние годы ситуация с молекулярным анализом сложных групп заболеваний драматически изменилась в связи с появлением новейших высокопроизводительных молекулярно-генетических технологий и, в первую очередь, секвенирования следующего поколения (*Next Generation Sequencing*, NGS). NGS позволяет за один рабочий цикл генерировать миллиарды нуклеотидных последовательностей, что обеспечивает параллельный анализ сотен выбранных генов или даже тотальное секвенирование всего генома. В последние годы появились единичные работы, обсуждающие применение секвенирования следующего поколения при атаксиях [20–22]. Ранее в российской популяции подобные исследования не проводились. Как уже отмечено выше, метод NGS-анализа успешно использован при диагностике СЦА 29 в семье с медленно прогрессирующей аутосомно-доминантной атаксией. В таблице указаны наши случаи идентификации с помощью технологии NGS редких форм AP-СЦА.

Таблица. Клинико-генетические характеристики пациентов с редкими формами AP-СЦА, выявленных методом NGS.

Диагноз	Ген	Тип наследования	Мутация	Клиническая картина
Болезнь Тея-Сакса	HEXA	AP	p.Gly269Ser p.Gln35Ter	Проксимальные амиотрофии, статико-локомоторная атаксия
АОА2	SETX	AP	p.N2010S	Статико-локомоторная атаксия, нистагм, дисметрия саккад, сенсомоторная полиневропатия

Болезнь Тея-Сакса с поздним началом — аутосомно-рецессивный GM2-ганглиозидоз, связанный с дефицитом бета-гексозаминидазы А (HEXA). Как правило, тяжелые проявления возникают уже в младенческом возрасте, однако встречаются и случаи с поздним дебютом в старшем детском и позднем возрасте, которые характеризуются мозжечковыми нарушениями, арефлексией, слабостью проксимальных групп мышц с их последующей атрофией и фасцикуляциями вследствие поражения переднего мотонейрона, а также психическими или поведенческими расстройствами. При ювенильной форме могут отмечаться спастичность, эпилептические приступы и деменция [23]. При МРТ головного мозга характерно выявление атрофии мозжечка. Мы наблюдали двух пациенток с поздним дебютом болезни Тея-Сакса, в клинической картине одним из ведущих синдромов была статико-локомоторная атаксия, причем в одном из случаев диагноз был установлен с использованием технологии NGS (таблица).

Еще одной формой AP-СЦА является атаксия с окуломоторной апраксией 1-го и 2-го типов (АОА1 и АОА2). АОА1 проявляется до 10-летнего возраста и характеризуется наличием атаксии ходьбы и конечностей, сенсомоторной полиневропатии, глазодвигательных нарушений, включая нистагм, нестабильности фиксации взора и окуломоторной апраксии различной степени выраженности, а также экстрапирамидных симптомов и легких когнитивных нарушений. К типичным находкам относятся атрофия мозжечка (особенно червя), гипоальбуминемия и гиперхолестеринемия. Болезнь развивается вследствие мутаций гена апраксина (*APTХ*), участвующем в репарации ДНК. АОА2 имеет сходный фенотип, но дебютирует позднее, в раннем подростковом возрасте, а при лабораторных исследованиях отмечается нормальное содержание альбумина и повышение альфа-фетопротейна в сыворотке. АОА2 занимает второе по частоте место в Европе среди аутосомно-рецессивных атаксий после атаксии Фридрейха. Она развивается вследствие мутаций в гене сенатаксина (*SETX*), ДНК/РНК-геликазы, участвующей в транскрипции и репарации ДНК и процессинге некодирующих РНК.

Описания наблюдений пациентов с АОА2 представлены в двух российских публикациях [24, 25]. В настоящее время под нашим наблюдением находится четверо пациентов с АОА2. Во всех случаях в клинической картине отмечалась выра-

женная статико-локомоторная атаксия, сенсомоторная полиневропатия (подтвержденная стимуляционной электронной миографией), грубые глазодвигательные нарушения (окуломоторная апраксия, спонтанный нистагм, офтальмопарез, нарушение медленных плавных и саккадических движений глазных яблок), кроме того, в трех случаях наблюдались экстрапирамидные нарушения (дистония, хореоатетоз, брадикинезия), когнитивные нарушения. Во всех случаях выявлялся повышенный уровень альфа-фетопротеина и нормальные значения альбумина в крови. У одного пациента методом таргетного панельного секвенирования была выявлена патогенная мутация p.N2010S в гене *SETX*, что при соответствующей клинической картине не требует поиска второй мутации.

В НЦН в последние годы наблюдаются пациенты и с другими редкими формами АР-СЦА — болезнью Ниманна–Пика типа С (лизосомная болезнь накопления, характеризующаяся, помимо атаксии, развитием вертикального супрануклеарного паралича взора, дистонии, прогрессирующей деменции) [26, 27], а также синдромом САНДО (синдром сенсорной атактической невропатии, дизартрии, офтальмопареза) — митохондриальным заболеванием с мутациями в гене *POLG* [28].

Заключение

Несмотря на неуклонный рост числа открываемых генов атаксий, проведение генотипирования пациентов не всегда возможно в клинической практике. Некоторые наследственные атаксии принципиально поддаются лечению (например, болезнь Ниманна–Пика типа С, атаксия с дефицитом витамина Е), и его эффективность напрямую зависит от степени нейродегенеративных нарушений и возраста дебюта заболевания. Представляется целесообразным использование новейших молекулярно-генетических методов — в первую очередь, высокопроизводительного секвенирования следующего поколения (NGS) — для ДНК-диагностики различных видов наследственных атаксий и дальнейшего изучения их распространенности в российской популяции.

Литература

- Иллариошкин С.Н., Руденская Г.Е., Иванова-Смоленская И.А. и др. Наследственные атаксии и параплегии. М.: МЕДпресс-информ, 2006.
- Ruano L., Melo C., Silva M.C., Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology*. 2014; 42: 174-83.
- Harding A.E. Hereditary ataxias and related disorders. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984.
- <http://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/domatax.html>
- Orr H.T., Chung M., Banfi S. et al. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nature Genet.* 1993; 4: 221-226.
- Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Лимборская С.А. и др. Пресимптомная ДНК-диагностика спиноцереbellарной атаксии 1-го типа. *Генетика*. 1997; 33: 693-698.
- Degardin A., Dobbelaere D., Vuillaume I. et al. Spinocerebellar ataxia: a rational approach to aetiological diagnosis. *Cerebellum*. 2012; 11: 289-299.
- Brusco A., Gellera C., Cagnoli C. et al. Molecular genetics of hereditary spinocerebellar ataxia: mutation analysis of spinocerebellar ataxia genes and CAG/CTG repeat expansion detection in 225 Italian families. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 727-733.
- Иллариошкин С.Н., Сломинский Р.А., Овчинников И.В. et al. Spinocerebellar ataxia type 1 in Russia. *J. Neurol.* 1996; 243: 506-510.
- Платонов Ф.А., Иллариошкин С.Н., Кононова С.К. и др. Спиноцереbellарная атаксия первого типа в Якутии: распространенность и клинико-генетические сопоставления. *Медицинская генетика*. 2004; 5: 242-248.
- Проскокова Т.Н., Иллариошкин С.Н., Ключников С.А. и др. Быстро прогрессирующий «церебральный» вариант спиноцереbellарной атаксии типа 2. *Неврологический журнал*. 2003; 6: 30-33.
- Ключников С.А., Приходько Д.А., Абрамычева Н.Ю. и др. Спиноцереbellарная атаксия 17-го типа: первые наблюдения в российской популяции. В сб.: Всероссийская научно-практическая конференция «Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы», посвященная 180-летию преподавания неврологии в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (под ред. И.В. Литвиненко). СПб, 2016: 37-39.
- Fujigasaki H., Martin J.J., De Deyn P.P. et al. CAG repeat expansion in the TATA box-binding protein gene causes autosomal dominant cerebellar ataxia. *Brain*. 2001; 124: 1939-1947.
- Shadrina M.I., Shulskaya M.V., Klyushnikov S.A. et al. ITPR1 gene p.Val1553Met mutation in Russian family with mild Spinocerebellar ataxia. *Cerebellum Ataxias*. 2016; 3: 2.
- Ершова М.В. Митохондриальная недостаточность при болезни Фридрейха (клинико-генетические, биохимические и цитохимические исследования). Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.
- Ершова М.В., Иллариошкин С.Н. Молекулярные основы болезни Фридрейха. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003; 2: 61-67.
- Иллариошкин С.Н., Ершова М.В. Атаксия Фридрейха. В кн.: Наследственные атаксии и параплегии (Иллариошкин С.Н., Руденская Г.Е., Иванова-Смоленская И.А. и др.) М.: МЕДпресс-информ, 2006: 49-113.
- Иллариошкин С.Н., Ершова М.В., Ключников С.А. и др. Спагическая атаксия как редкий клинический вариант болезни Фридрейха. *Неврологический журнал*. 2000; 5: 40-43.
- Иллариошкин С.Н., Ершова М.В., Багыева Г.Х. и др. Атипичные фенотипы болезни Фридрейха: ДНК-анализ и клинико-генетические сопоставления. *Медицинская генетика*. 2004; 1: 36-42.
- Németh A.H., Kwasniewska A.C., Lise S. et al. Next generation sequencing for molecular diagnosis of neurological disorders using ataxias as a model. *Brain*. 2013; 136 (Pt 10): 3106-3118.
- Mallaret M., Renaud M., Redin C. et al. Validation of a clinical practice-based algorithm for the diagnosis of autosomal recessive cerebellar ataxias based on NGS identified cases. *J. Neurol.* 2016; 263: 1314-1322.
- Hamza W., Ali Pacha L., Namadouche T. et al. Molecular and clinical study of a cohort of 110 Algerian patients with autosomal recessive ataxia. *BMC Med Genet*. 2015; 16: 36.
- Семенова О.В., Ключников С.А., Павлов Э.В. и др. Клинический случай болезни Тея-Сакса с поздним началом. *Нервные болезни*. 2016; 3: 57-60.
- Ключников С.А., Иллариошкин С.Н., Маркова Е.Д. и др. Семейный случай атаксии с окуломоторной апраксией: первое наблюдение в российской популяции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007; 2: 34-39.
- Руденская Г.Е., Куркина М.В., Захарова Е.Ю. Атаксии с окуломоторной апраксией: клинико-генетические характеристика и ДНК-диагностика. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 10: 58.
- Ключников С.А. Алгоритм диагностики болезни Ниманна–Пика, тип С. *Нервные болезни*. 2012; 4: 8-12.
- Ключников С.А., Смирнов О.Р., Захарова Е.Ю. Клинический случай болезни Ниманна–Пика, тип С. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013; 4: 43-48.
- Ключников С.А., Крылова Т.Д., Цыганкова П.Г. и др. Синдром SANDO — новая форма аутосомно-рецессивных атаксий. В сб.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса (под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина). М.: Соверо пресс, 2014: 330-331.