

ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

АТАКСИИ С НАРУШЕНИЕМ РЕПАРАЦИИ ДНК У ПАЦИЕНТОВ ВЗРОСЛОГО ВОЗРАСТА: ОПИСАНИЕ СЕРИИ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Нужный Е.П., Ключников С.А., Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Андреев М.Н., Ветчинова А.С.,
Иллариошкин С.Н.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. Атаксии с нарушением репарации ДНК — группа наследственных заболеваний с широким спектром неврологических и экстракраниальных проявлений. Ввиду значительного клинического полиморфизма существуют объективные трудности в дифференциальной диагностике данной группы атаксий. **Цель исследования** — анализ клинической картины и данных лабораторно-инструментальных обследований серии генетически подтвержденных случаев атаксий с нарушением репарации ДНК у пациентов взрослого возраста. **Материал и методы.** Обследованы 55 пациентов с атаксиями дегенеративного генеза. Проведены клиническая оценка, стимуляционная электромиография, МРТ головного мозга, анализы крови на альфа-фетопропротеин, иммуноглобулины, холестерин и альбумин, активность креатинфосфокиназы. Для генотипирования использовали технологии массового параллельного секвенирования (MPS), в том числе оригинальную мультигенную панель. **Результаты.** Верифицированы 8 (14,5%) пациентов с различными формами атаксий с нарушением репарации ДНК: 5 больных с атаксией-телеангиэктазией, 3 — с атаксией с окуломоторной апраксией 1-го и 2-го типов. Охарактеризованы клинические особенности данных атаксий, выявлено преобладание атипичных форм атаксии-телеангиэктазии в выборке российских пациентов взрослого возраста. Фенотипы атаксий с окуломоторной апраксией 1-го и 2-го типов соответствовали классическим описаниям. Ряд выявленных мутаций в генах *ATM* и *SETX* описываются впервые. **Заключение.** У российских пациентов взрослого возраста атаксии с нарушением репарации ДНК являются распространенной группой заболеваний. Они представлены атаксией-телеангиэктазией, атаксией с окуломоторной апраксией 1-го и 2-го типов, нередко обусловленных новыми мутациями. Методом выбора для ДНК-диагностики данных форм атаксий является использование технологий MPS.

Ключевые слова: нарушения репарации ДНК; атаксия-телеангиэктазия; атаксия с окуломоторной апраксией; клиническая картина; генетическая диагностика.

Для цитирования: Нужный Е.П., Ключников С.А., Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Андреев М.Н., Ветчинова А.С., Иллариошкин С.Н. Атаксии с нарушением репарации ДНК у пациентов взрослого возраста: описание серии клинических случаев и обзор литературы. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(2):28–36. DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-2-28-36.

Для корреспонденции: Нужный Евгений Петрович — врач-невролог 5-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии»; e-mail: enuzhny@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-015-00171.

Информация об авторах

Нужный Е.П., <https://orcid.org/0000-0003-3179-7668>

Ключников С.А., <https://orcid.org/0000-0002-8752-7045>

Абрамычева Н.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-9419-1159>

Федотова Е.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

Андреев М.Н., <https://orcid.org/0000-0002-3718-6238>

Ветчинова А.С., <https://orcid.org/0000-0003-3367-5373>

Иллариошкин С.Н., <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

ATAXIA WITH IMPAIRED DNA REPAIR IN ADULTS: A CASE SERIES AND REVIEW OF THE LITERATURE

Nuzhnyi E.P., Klyushnikov S.A., Abramycheva N.Yu., Fedotova E.Yu., Andreev M.N., Vetchinova A.S., Illarioshkin S.N.

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. Ataxia with impaired DNA repair is a group of inherited diseases with a wide range of neurological and extraneural manifestations. There are some difficulties in the differential diagnosis of this group of ataxias due to significant clinical polymorphism. **Objective.** To analyze the clinical presentation, laboratory and instrumental examinations data of a series of genetically confirmed cases of ataxia with impaired DNA repair in adult patients.

Material and methods. 55 patients with ataxia of degenerative origin were examined. Clinical evaluation, nerve

velocity study, brain MRI, alpha-fetoprotein, immunoglobulins, cholesterol and albumin, creatine phosphokinase activity were performed. Massive parallel sequencing (MPS) was used for genotyping, including the original multi-gene panel. **Results.** 8 (14.5%) patients with various forms of ataxia with impaired DNA repair were verified: 5 patients with ataxia-telangiectasia, 3 — with ataxia with oculomotor apraxia types 1 and 2. The clinical features of this forms are characterized, the prevalence of atypical forms of ataxia-telangiectasia in a sample of Russian adult patients is revealed. Phenotypes of ataxia with oculomotor apraxia of the 1 and 2 types corresponded to the classical presentation. Several identified mutations in the ATM and SETX genes are described for the first time. **Conclusion.** Ataxia with impaired DNA repair is a common group of ataxias in adult Russian patients. They are represented by ataxia-telangiectasia, ataxia with oculomotor apraxia types 1 and 2, often due to new mutations. MPS is the method of choice for genotyping of these forms of ataxia.

Key words: DNA repair disorders; ataxia telangiectasia; ataxia with oculomotor apraxia; clinical presentation; genetic diagnosis.

For citation: Nuzhnyi E.P., Klyushnikov S.A., Abramychcheva N.Yu., Fedotova E.Yu., Andreev M.N., Vetchinova A.S., Illarioshkin S.N. Ataxia with Impaired DNA Repair in Adults: A Case Series and Review of the Literature. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskiy Zhurnal)*. 2020;25(2):28–36 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-2-28-36.

For correspondence: Nuzhnyi Evgenii Petrovich — Neurologist of Department of Neurogenetics, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; e-mail: enuzhny@mail.ru

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Acknowledgements. The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research in the framework of the scientific project No. 19–015–00171

Information about authors

Nuzhnyi E.P., <https://orcid.org/0000-0003-3179-7668>

Klyushnikov S.A., <https://orcid.org/0000-0002-8752-7045>

Abramychcheva N.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-9419-1159>

Fedotova E.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

Andreev M.N., <https://orcid.org/0000-0002-3718-6238>

Vetchinova A.S., <https://orcid.org/0000-0003-3367-5373>

Illarioshkin S.N., <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Received 18.03.20

Accepted 08.04.20

Введение. Заболевания, связанные с нарушениями репарации ДНК, являются обширной группой нозологических форм, характеризующихся разнообразием симптомов и мультисистемными проявлениями. К ним относятся анемия Фанкони, синдром Коккейна, ряд аутосомно-рецессивных атаксий (АРА) и другие. Несмотря на то что системы репарации ДНК были описаны еще в середине XX века, а классическое заболевание, отнесенное к данной группе, — в 1941 г. бельгийским неврологом Denise Louis-Bar, связь между ними была установлена лишь в 1995 г. с развитием технологий ДНК-анализа [1–3].

Атаксии с нарушением репарации ДНК — гетерогенная группа аутосомно-рецессивных прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний с преимущественным поражением мозжечка, полиневропатией, глазодвигательными и экстрапирамидными нарушениями, а также характерными лабораторными маркерами. К данной группе относятся: атаксия-телеангиэктазия (АТ, ген *ATM*), атаксии с окулomotorной апраксией (АОА 1–5-го типов), АТ-подобный синдром (ATLD, ген *MRE11A*), спиноцеребеллярная атаксия с аксональной нейропатией (SCAN1, ген *TDPI*), ряд нозологий спектра пигментной ксеродермы, а также открытый недавно синдром CANVAS (*Cerebellar Ataxia, Neuropathy, and Vestibular Areflexia Syndrome*), связанный с экспансией AAGGG-повторов во 2-м интроне в гене *RFC1*

[4]. Нарушения в системе репарации ДНК ведут к ее необратимым повреждениям, которые могут проявляться широким спектром неврологических и экстраневральных проявлений [5–7].

В настоящей статье мы приводим собственные наблюдения пациентов взрослого возраста с АТ (АТХ-*ATM*, синдром Луи-Бар, синдром Бодер-Сэдживика, ОММ 208900), АОА 1-го типа (АТХ-*APTX*, ОММ 208920) и АОА 2-го типа (АТХ-*SETX*, ОММ 606002).

Материал и методы. В исследование были включены 55 пациентов, наблюдавшиеся в ФГБНУ НЦН с 2016 г. по 2019 г., с хронической (более 1 года) прогрессирующей атаксией дегенеративного генеза, которыми методами ДНК-диагностики были исключены болезнь Фридрейха и наиболее частые аутосомно-доминантные спиноцеребеллярные атаксии (1-го, 2-го, 3-го, 6-го и 17-го типов). Критериями включения также являлись возраст пациентов старше 18 лет; дебют заболевания до 50 лет; спорадические и семейные случаи с аутосомно-рецессивным типом наследования. Проведен полный неврологический осмотр пациентов, степень выраженности атаксии оценивалась по шкалам SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia — шкала оценки и определения степени атаксии) и ICARS (International Cooperative Ataxia Rating Scale — международная объединенная шкала оценки атаксии), когнитивные функции —

по шкале MoCA (Montreal Cognitive Assessment — Монреальская шкала оценки когнитивных функций).

Всем пациентам с верифицированным диагнозом были проведены лабораторные и инструментальные обследования: МРТ головного мозга с использованием стандартных режимов (T1-ВИ, T2-ВИ, T2-FLAIR, DWI), стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ), определение уровня актуальных для данной группы заболеваний биохимических показателей крови — альфа-фетопротеин (АФП), иммуноглобулины классов G, A и M (IgG, IgA, IgM), активность креатинфосфокиназы (КФК общая), уровни холестерина, альбумина и общего белка крови.

Молекулярно-генетическое исследование включало в себя генотипирование с использованием оригинальной таргетной мультигенной MPS-панели (massive parallel sequencing — массовое параллельное секвенирование) на платформе Illumina MiSeq (США). Данная панель направлена на секвенирование кодирующей области 300 генов наиболее значимых нейродегенеративных заболеваний, в том числе 135 генов, мутации в которых приводят к развитию наследственных атаксий [8]. Каждый вариант, соответствующий фенотипу заболевания, интерпретиро-

вался согласно «Руководству» [9]. Варианты, классифицированные как патогенные, вероятно патогенные и варианты неопределенного значения, подтверждались методом стандартного сэнгеровского секвенирования на генетическом анализаторе ABI Prism 3130 (Applied Biosystems). Часть исследований были выполнены в лабораториях «Genetico» (полноэкзомное секвенирование) и «Геномед» (панель «Нейродегенеративные заболевания»).

Количественные данные описывались с помощью медианы и квартилей, качественные данные были представлены в виде частот и процентов. Нормальность распределения оценивалась с помощью с помощью теста Шапиро–Уилка.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН.

Результаты. В результате генотипирования с использованием технологии MPS среди 55 пациентов были верифицированы 8 (14,5%) пациентов с различными формами атаксий с нарушением репарации ДНК: 5 пациентов с АТ (9,1%), 1 пациент с АОА 1-го типа (1,8%) и 2 пациента с АОА 2-го

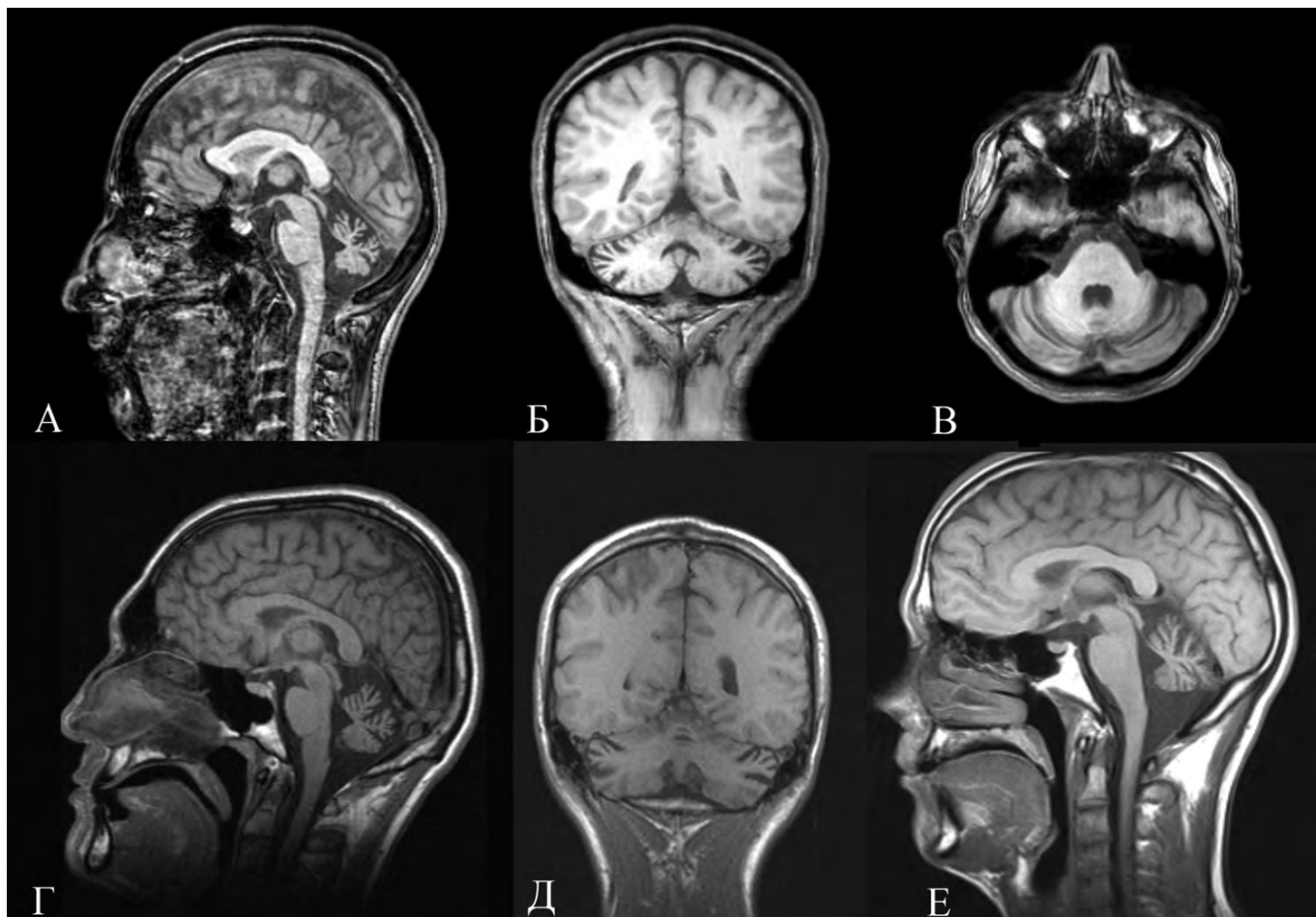


Рис. 1. МРТ головного мозга (T1-ВИ): А–В — пациентка Ш-1 (АТ); Г, Д — пациент Ж-1 (АОА 2-го типа); Е — пациент Г-1 (АОА 1-го типа). Отмечается расширение субарахноидальных пространств и борозд мозжечка, истончение извилин полушарий и червя мозжечка

Fig. 1. Brain MRI (T1-W): А–В — patient Ш-1 (AT); Г, Д — patient Ж-1 (AOA type 2); Е — patient Г-1 (AOA type 1). Cerebellar subarachnoid spaces and fissures enlargement, thinning of the cerebellar hemispheres and vermis folia are observed

Таблица 1

Характеристика пациентов с атаксией-телеангиэктазией

	<i>Б-1</i>	<i>И-1</i>	<i>И-2</i>	<i>Ш-1</i>	<i>Ш-2</i>
Пол	Муж.	Жен.	Жен.	Жен.	Жен.
Возраст/дебют, годы	28/7	30/8	31/7	25/7	27/3
Первый симптом	Дистония	Атаксия	Атаксия	Атаксия	Дизартрия
SARA/ICARS, баллы	20/61	27/71	28/71	20,5/60	26/65
Окуломоторная апраксия	++	++	++	+++	+++
Страбизм, парез взора	Отсутствуют			+++	+++
Экстрапирамидные нарушения	Дистония	Нет	Дистония	Дистония, хорей	Хореоатетоз
Полиневропатия (ЭНМГ)	АД-СМ	АД-СМ	АД-СМ	А-СМ	А-СМ
Когнитивный статус (МоСА, баллы)	21	25	25	17	16
Экстраневральные проявления	Отсутствуют				ОЛЛ
МРТ головного мозга	Атрофия червя и полушарий мозжечка				
АФП, МЕ/мл	33,7 ↑	18,2 ↑	12,1 ↑	22,9 ↑	22,7 ↑
IgG крови, г/л	14,814	15,898	13,321	13,763	12,846
IgA крови, г/л	0,884 ↓	1,333	1,108	1,137	0,767 ↓
IgM крови, г/л	3,840 ↑	2,627	3,090 ↑	2,725	2,983
КФК общ., ЕД/л	270 ↑	60	239 ↑	82	195
Ген	<i>ATM</i>	<i>ATM</i>	<i>ATM</i>	<i>ATM</i>	<i>ATM</i>
Мутация-1	с.А722G (р.К241R)	с.3284+4A>G		с.Т5471С (р.Л1824R)	
Мутация-2	с.А722G (р.К241R)	Del chr11:108196036-108235945		с.А8615Т (р.Н2872L)	

Примечание: АД-СМ — аксонально-демиелинизирующая сенсомоторная; А-СМ — аксональная сенсомоторная; ОЛЛ — острый лимфообластный лейкоз. Референсные значения: АФП — 0,5–5,5 МЕ/мл, IgG — 8,0–18,0 г/л, IgA — 0,9–4,5 г/л, IgM — 0,7–2,8 г/л, КФК общ. — 0–195 ЕД/л.

Table 1

Characteristics of the patients with Ataxia Telangiectasia

	<i>B-1</i>	<i>I-1</i>	<i>I-2</i>	<i>SH-1</i>	<i>SH-2</i>
Sex	Male	Female	Female	Female	Female
Age/onset, years	28/7	30/8	31/7	25/7	27/3
First symptom	Dystonia	Ataxia	Ataxia	Ataxia	Dysarthria
SARA/ICARS, points	20/61	27/71	28/71	20,5/60	26/65
Oculomotor apraxia	++	++	++	+++	+++
Heterotropia, gaze palsy	Absent			+++	+++
Extrapyramidal disorders	Dystonia	Nothing	Dystonia	Dystonia, chorea	Choreoathetosis
Polyneuropathy (electroneuromyography)	AD-SM	AD-SM	AD-SM	A-SM	A-SM
Cognitive status (MoCA, points)	21	25	25	17	16
Extraneural manifestations	Absent				ALL
Brain MRI	Vermis and cerebellar hemispheres atrophy				
AFP, IU/ml	33,7 ↑	18,2 ↑	12,1 ↑	22,9 ↑	22,7 ↑
IgG, g/l	14,814	15,898	13,321	13,763	12,846
IgA, g/l	0,884 ↓	1,333	1,108	1,137	0,767 ↓
IgM, g/l	3,840 ↑	2,627	3,090 ↑	2,725	2,983
CPK total, u/l	270 ↑	60	239 ↑	82	195
Gene	<i>ATM</i>	<i>ATM</i>	<i>ATM</i>	<i>ATM</i>	<i>ATM</i>
Mutation-1	с.А722G (р.К241R)	с.3284+4A>G		с.Т5471С (р.Л1824R)	
Mutation-2	с.А722G (р.К241R)	Del chr11:108196036-108235945		с.А8615Т (р.Н2872L)	

Note: AD-SM — axonal-demyelinating sensorimotor; A-SM — axonal sensorimotor; ALL — Acute Lymphoblastic Leukaemia. Reference values: AFP — 0,5–5,5 IU/ml, IgG — 8,0–18,0 g/l, IgA — 0,9–4,5 g/l, IgM — 0,7–2,8 g/l, CPK (creatine phosphokinase) total — 0–195 u/l.

типа (3,6%). Окончательные диагнозы у 4 пациентов (*Ш-1*, *Ш-2*, *Т-1*, *Ж-1*) были верифицированы с использованием оригинальной мультигенной MPS-панели, у одного пациента (*Б-1*) — с помощью панели «Нейродегенеративные заболевания», у 3 пациентов (*И-1*, *И-2*, *Г-1*) — методом полноэкзомного секвенирования.

Результаты клинических, инструментальных и лабораторных методов обследования пациентов с АТ приведены в табл. 1.

АТ была верифицирована у 5 пациентов из 3 семей, возраст на момент осмотра составил 28 [27; 30] лет, возраст дебюта 7 [4; 7] лет, длительность заболевания 22 [21; 24] года. Характерной особенностью для данных пациентов является наличие широкого спектра глазодвигательных нарушений: окуломоторная апраксия, горизонтальный и вертикальный нистагм, нарушение саккад, ограничения взора, страбизм. Также облигатным признаком являлось наличие клинических и электрофизиологи-

Характеристика пациентов с атаксией с окуломоторной апраксией 1-го и 2-го типов

	<i>G-1</i>	<i>T-1</i>	<i>Ж-1</i>
Пол	Муж.	Муж.	Муж.
Возраст/дебют, годы	35/6	28/18	21/17
Первый симптом	Атаксия		
SARA/ICARS, баллы	22/44	14/44	15/46
Окуломоторная апраксия	++	+	Нет
Сила мышц конечностей	Легкий нижний парапарез	Норма	
Полиневропатия (ЭНМГ)	АД-СМ		А-СМ
Когнитивный статус (MoCA, баллы)	21	27	28
МРТ головного мозга	Атрофия червя и полушарий мозжечка		
АФП, МЕ/мл	0,9	13,9 ↑	55,7 ↑
Холестерин, ммоль/л	10 ↑	5,7	5,2
Альбумин, г/л	34 ↓	42	45
КФК общ., ЕД/л	175	118	350 ↑
Ген	<i>APTX</i>	<i>SETX</i>	<i>SETX</i>
Мутация-1	c.C739T (p.R247X)	c.A6029G (p.N2010S)	c.G7241T (p.R2414L)
Мутация-2	c.T689G (p.V230G)	c.976_977del (p.R326fs)	c.4839_4840del (p.S1613fs)
Диагноз	АОА 1-го типа	АОА 2-го типа	

Примечание: Референсные значения: холестерин — 3,3–5,5 ммоль/л, альбумин — 38–44 г/л.

Table 2

Characteristics of the patients with ataxia, oculomotor apraxia types 1 and 2

	<i>G-1</i>	<i>T-1</i>	<i>ZH-1</i>
Sex	Male	Male	Male
Age/onset, years	35/6	28/18	21/17
First symptom	Ataxia		
SARA/ICARS, points	22/44	14/44	15/46
Oculomotor apraxia	++	+	Nothing
Limbs strength	Flail legs	Norm	
Polyneuropathy (electroneuromyography)	AD-SM		A-SM
Cognitive status (MoCA, points)	21	27	28
Brain MRI	Vermis and cerebellar hemispheres atrophy		
AFP, IU/ml	0,9	13,9 ↑	55,7 ↑
Cholesterol, millimole/l	10 ↑	5,7	5,2
Albumin, g/l	34 ↓	42	45
CPK total, u/l	175	118	350 ↑
Gene	<i>APTX</i>	<i>SETX</i>	<i>SETX</i>
Mutation-1	c.C739T (p.R247X)	c.A6029G (p.N2010S)	c.G7241T (p.R2414L)
Mutation-2	c.T689G (p.V230G)	c.976_977del (p.R326fs)	c.4839_4840del (p.S1613fs)
Diagnosis	AOA type 1	AOA type 2	

Note: Reference values: cholesterol — 3,3–5,5 millimole/l, albumin — 38–44 g/l.

ческих признаков сенсомоторной полиневропатии (арефлексия, гипотрофии мышц конечностей по дистальному типу, дистальные парезы, нарушения чувствительности по полиневритическому типу). У всех пациентов выявлялись когнитивные нарушения различной степени выраженности (MoCA 21 [17; 25] балл), атрофические изменения полушарий и червя мозжечка при нейровизуализации (рис. 1, А–В).

Среди экстракранальных проявлений только у одной пациентки был выявлен острый лимфобластный лейкоз (В-клеточный в 2009 г. и Т-клеточный в 2018 г.); частых инфекционных заболеваний, очагов хронической инфекции, а также телеангиэктазий на коже, конъюнктиве и слизистых оболочках ни у одного пациента обнаружено не было. Необходимо отметить, что оба родителя пациенток *И-1* и *И-2*

умерли в молодом возрасте от онкозаболеваний (отец — рак легкого, мать — рак шейки матки), что подтверждает высокий риск развития онкопатологии у гетерозиготных носителей мутаций в гене *ATM*.

По данным биохимических анализов у всех пациентов отмечалось повышение уровня АФП в крови в 2–6 раз (медиана 22,7 [18,2; 22,94] МЕ/мл). У двух пациентов выявлено незначительное снижение уровня IgA в крови, что также является характерным маркером данного заболевания и отражает субклинические лабораторные проявления иммунодефицита.

У всех пациентов были выявлены мутации в гене *ATM* (NM_000051.3): мутация p.L1824R была описана ранее у итальянского пациента с АТ [10]; миссенс-мутации p.H2872L и p.K241R выявлены нами впервые и расценены как варианты с неопределен-

ной клинической значимостью, однако полностью соответствующие фенотипу АТ. Еще один ранее не описанный вариант с.3284+4A>G расположен в зоне сплайсинга и, согласно алгоритму Human Splicing Finder, нарушает сплайсинг, что позволяет расценивать его как вероятно патогенный. Также по итогам анализа покрытия у пациенток *И-1* и *И-2* была обнаружена крупная делеция участка chr11:108196036-108235945 в компаунд-гетерозиготном состоянии, затрагивающая часть гена *ATM*. Подобные протяженные делеции являются характерными для данного гена, и для большинства из них патогенность доказана.

В ходе исследования были выявлены 3 пациента с АОА (АОА 1-го типа — 1 пациент, АОА 2-го типа — 2 пациента). Клиническая картина заболевания у всех пациентов была типичной — характерный возраст дебюта, сочетание мозжечковой и сенситивной атаксии, наличие сенсомоторной полиневропатии, грубых глазодвигательных нарушений (у двух пациентов выявлена окуломоторная апраксия), характерные данные нейровизуализации (рис. 1, Г–Е) и результаты исследования лабораторных маркеров (табл. 2).

При полноэкзомном секвенировании у пациента *Г-1* выявлены две патогенные мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *APTX* (NM_175069.2): с.739C>T (p.R247X) и с.689T>G (p.V230G). Мутация p.R247X была описана ранее в литературе [11], она приводит к образованию стоп-кодона и преждевременной терминации трансляции в 6-м экзоне. Миссенс-замена p.V230G также расположена в 6-м экзоне в консервативном сайте и также была описана ранее у пациентов с АОА 1-го типа [12]. Выявленные мутации в гене *SETX* (NM_015046) у пациентов *Т-1* и *Ж-1* являются миссенс-заменами (p.N2010S и p.R2414L) и делециями, приводящими к сдвигу рамки считывания (p.R326fs и p.S1613fs). Мутация p.N2010S описана ранее в литературе как патогенная у пациентов с АОА 2-го типа [13], делеции выявлены впервые и по программам предсказания патогенности оценены как патогенные. Миссенс-мутация p.R2414L также выявлена впервые, однако в литературе ранее была описана патогенная нонсенс-замена в этом же положении (p.R2414X) [13].

Обсуждение. В настоящее время считается, что высокая интенсивность метаболических процессов, происходящих в ЦНС, в особенности окислительно-фосфорилирования, влечет за собой накопление активных форм кислорода и, следовательно, активацию оксидативного стресса, способного вызывать окислительные модификации азотистых оснований ДНК. В норме существующие механизмы репарации способны реагировать на повреждение молекул ДНК, однако нарушение этих механизмов ведет к нейродегенерации, онкогенезу и преждевременному старению [1, 7, 14]. К нарушениям процессов репарации ДНК в первую очередь чувствительна нервная ткань, в особенности клетки Пуркинье мозжечка и периферические нервы.

АТ — аутосомно-рецессивное полисистемное нейродегенеративное заболевание, вызванное носительством мутаций в гене *ATM*. Данный ген картирован на длинном плече 11-й хромосомы (11q22.3), состоит из 66 экзонов и кодирует одноименный белок АТМ. ДНК-диагностику АТ усложняет большое число экзонов, наличие крупных хромосомных перестроек и более 500 известных мутаций [8, 15, 16]. Белок АТМ является серин/треониновой протеинкиназой, которая активируется при наличии дуплицированных разрывов ДНК. Активация данного фермента приводит к фосфорилированию белков MDM2, TP53, ATF2 и др., которые регулируют процессы репарации ДНК, апоптоза, остановки клеточного цикла и ремоделирования хроматина. Однако, несмотря на описанные функции, АТМ экспрессируется не только в ядре, но и в цитоплазме, где содержится в пероксисомах и эндосомах, а также регулирует активность транспортера глюкозы GLUT4, что объясняет развитие инсулинорезистентности у некоторых пациентов с АТ [17–20].

Ранее считалось, что АТ является второй по распространенности формой АРА после болезни Фридрейха, однако расширение возможностей молекулярной диагностики, а именно определение частоты носительства мутаций в генах *SPG7*, *SYNE1*, *SACS* и др., сделало этот факт не столь очевидным. Частота заболевания, по разным данным, составляет около 1:40 000–1:100 000 [21]. Выраженность симптомов, возраст дебюта и прогноз заболевания во многом зависят от характеристик мутации и остаточной активности фермента АТМ. В российских семьях мажорными мутациями являются с.5932G>T (p.Glu1978*), с.450_453delTTCT (p.Ser151*) и с.1564-1565delGA, которые также распространены в других славянских популяциях в Белоруссии, Польше и Украине, что обусловлено эффектом основателя [6, 16, 22, 23, 25].

Чаще всего заболевание дебютирует в возрасте от 2 до 5 лет с прогрессирующей атаксии, реже первым симптомом являются дистония или хореоатетоз; телеангиэктазии обычно обнаруживаются в течение нескольких лет после появления неврологической симптоматики. Классические неврологические проявления при типичной АТ включают в себя атаксию смешанного (мозжечковая, сенситивная) характера, глазодвигательные нарушения (окуломоторная апраксия, парезы взора, нарушения сакад, нистагм и др.), сенсомоторную полиневропатию и экстрапиримидные нарушения (дистония, атетоз, хорея, миоклонус) [7].

Для АТ характерен широкий спектр экстрапиримидных проявлений: телеангиэктазии на конъюнктиве, слизистых оболочках и коже, повышенная чувствительность к ионизирующему излучению, прогерические изменения кожи, склонность к развитию различных типов опухолей (чаще со стороны кроветворной системы — лимфомы и лейкозы), первичные иммунодефициты и т.д. Нарушения со стороны иммунной системы обнаруживаются более чем у 70% пациентов и проявляются В- и Т-клеточной лимфопенией, особенно со стороны

CD8⁺ и CD4⁺ субпопуляций лимфоцитов, дефицитом иммуноглобулинов А, G и М, что приводит к развитию рецидивирующих бронхолегочных и кишечных инфекций, а также хроническим риносинуситам. Реже среди экстраневральных проявлений встречаются эндокринопатии (низкорослость, гипогонадизм, инсулиннезависимый сахарный диабет) [2, 7, 19, 26, 27]. Известны также случаи АТ с атипичной клинической картиной, например АТ с поздним дебютом или АТМ-ассоциированные дистонии. При позднем дебюте возраст начала заболевания — от 10 до 32 лет, атаксия менее выражена, экстраневральные проявления обнаруживаются редко, чаще наблюдаются экстрапирамидные нарушения. При АТМ-ассоциированных дистониях заболевание проявляется чаще в виде генерализованной либо сегментарной дистонии, также описаны случаи ДОФА-чувствительной цервикальной дистонии, иногда с наследованием по псевдоминантному типу [17]. Разнообразие фенотипов при носительстве мутаций в гене *ATM* крайне велико, возможно существование АТ как без атаксии, так и без телеангиэктазий, что ставит вопрос о пересмотре нынешнего наименования заболевания с предпочтительным использованием эпонимичных названий [28].

Одним из лабораторных маркеров АТ является повышение уровня АФП в сыворотке крови у 95% пациентов. Несмотря на то что он также повышен и при других формах атаксий с нарушением репарации ДНК, именно при АТ его уровень может достигать 500 МЕ/мл и выше, что имеет важное дифференциально-диагностическое значение [10, 15, 17, 22].

Клиническая картина АТ всех выявленных нами пациентов была представлена атипичной «обезглавленной» формой с отсутствием кожных проявлений, незначительным повышением АФП, отсутствием клинических признаков иммунодефицита. В «догенетическую» эпоху наличие телеангиэктазий считалось облигатным признаком и являлось ключевым критерием диагноза, однако с появлением современных молекулярно-генетических методов стало очевидно, что в ряде случаев (особенно при поздних и атипичных формах) данный признак может отсутствовать у 46% пациентов [29]. Атипичным также является отсутствие признаков иммунодефицита (клинических и лабораторных) — ни один пациент не страдал частыми инфекциями, а незначительное снижение уровня IgA в крови было выявлено лишь у двух пациентов. Примерно у 22% пациентов с АТ в течение жизни возникнет злокачественное новообразование [30]. В нашем исследовании одна пациентка перенесла два острых лимфобластных лейкоза, что является наиболее характерной неоплазией у пациентов с АТ. Уровень АФП был повышен у всех пациентов, однако его концентрация была ниже (22,7 МЕ/мл), чем в большинстве других исследований (50–500 МЕ/мл) [31]. Наиболее вероятно, что все вышеперечисленные особенности связаны с функциональной значимостью мутаций в гене *ATM*, что определяет остаточную активность АТМ-киназы и, соответственно, фенотип заболева-

ния [32]. Очевидно, что широкое внедрение методов MPS в клиническую практику будет способствовать расширению знаний о фенотипическом спектре АТМ-ассоциированных заболеваний.

В настоящий момент известны 5 нозологических форм АОА: АОА 1-го типа (ген *APTX*), АОА 2-го типа (ген *SETX*), АОА 3-го типа (ген *PIK3R5*), АОА 4-го типа (ген *PNKP*) и АОА 5-го типа (ген *XRCC1*). Наиболее частой из них является АОА 2-го типа, входящая в некоторых странах на второе место среди АРА после болезни Фридрейха; в Японии наиболее частой АРА является АОА 1-го типа [33]. Следующей по распространенности, но достаточно редкой, является АОА 4-го типа; АОА 3-го типа и АОА 5-го типа являются крайне редкими и описаны в единичных семьях. Несмотря на название данной группы атаксий, окуломоторная апраксия, с одной стороны, не является облигатным симптомом и в ряде случаев может отсутствовать; с другой стороны, существует ряд атаксий, при которых тоже может выявляться окуломоторная апраксия (болезнь Фридрейха, болезнь Гоше и др.) [22].

Ген *APTX* картирован на коротком плече 9-й хромосомы (9q21.1), состоит из 20 экзонов и кодирует белок апратаксин, который является членом надсемейства гистидиновых триад (НТ) и участвует в репарации ДНК [5, 22, 25]. Роль данного белка заключается в удалении АМФ с 5'-конца цепочки ДНК, а также во взаимодействии с ферментами из семейства ДНК-лигаз (преимущественно III и IV типа) [14]. Дебют заболевания в среднем наступает в возрасте 7 лет, однако описаны случаи с началом до 40 лет. Для АОА 1-го типа характерны экстрапирамидные нарушения (хорея, атетоз, тремор, в единичных случаях — миоклонус), когнитивные нарушения, аксонально-демиелинизирующая сенсомоторная полиневропатия. При АОА 1-го типа может наблюдаться повышение уровня АФП, но в меньшей степени, чем при АТ (до 10–20 МЕ/мл), характерно уменьшение уровня сывороточного альбумина и гиперхолестеринемия, генез которых до конца неясен. При нейровизуализационных исследованиях у 98% пациентов выявляются признаки атрофии червя и полушарий мозжечка [5, 14, 22].

Ген *SETX* картирован в локусе 9q34.13, состоит из 33 экзонов и кодирует белок сенатаксин. Также мутации в данном гене приводят к одной из семейных форм ювенильного бокового амиотрофического склероза (ALS4) [34]. Белок сенатаксин относится к семейству ДНК-хеликаз и играет важную роль в «распутывании» R-петель, образующихся в результате гибридизации некомплемментарной РНК с цепью ДНК. Типичный возраст дебюта АОА 2-го типа составляет от 9 до 25 лет. Фенотип данного заболевания также схож с АОА 1-го типа, но когнитивные нарушения при нем встречаются намного реже. Заболевание дебютирует с шаткости и неустойчивости при ходьбе, реже — с дизартрии, тремора головы и хореоатетоза. Среди гиперкинезов для АОА 2-го типа наиболее характерны постуральный тремор головы (14%), дистония (13,5%), хорея и хореоатетоз

(9,5%). Наиболее часто дистония затрагивает руки и туловище, у части пациентов отмечается сочетание дистонии и хореи. Повышение уровня АФП также характерно для АОА 2-го типа: оно выше, чем при АОА 1-го типа, но близко к значениям АТ и колеблется пределах 20–100 МЕ/мл. Гипоальбуминемия и гиперхолестеринемия для АОА 2-го типа не характерны [14, 22, 25, 35].

В русскоязычной литературе описания пациентов с АОА немногочисленны: имеются единичные наблюдения С.А. Ключникова с соавт. (2 пациентки из одной семьи с АОА 2-го типа) и Г.Е. Руденской с соавт. (по одному пациенту с АОА 1-го и 2-го типов) [5, 36]. Кроме того, Руденской Г.Е. и соавт. были описаны 3 пациента с АОА 4-го типа из двух белорусских семей [37]. Клинические случаи АОА, описанные нами, характеризуются типичной для данных заболеваний клинической и нейровизуализационной картиной, лабораторными маркерами, что упрощает диагностический поиск и позволяет предположить диагноз до проведения MPS.

Несмотря на довольно своеобразные и яркие клинические проявления, точная диагностика атаксий с нарушением репарации ДНК может быть вызовом для врачей-неврологов и клинических генетиков. Общие принципы дифференциальной диагностики различных форм атаксий данной группы подробно представлены в соответствующих публикациях [1, 3, 5–7, 22, 25, 38].

Заключение. В российских семьях атаксии с нарушением репарацией ДНК являются достаточно распространенной группой заболеваний (14,5%) среди всех больных с АРА и представлены АТ, АОА 1-го и 2-го типов. Пациенты с сочетанием атаксии, глазодвигательных нарушений, полиневропатии и экстрапирамидных расстройств должны быть тщательно обследованы, в том числе с определением специфических биохимических показателей (АФП, иммуноглобулины, альбумин и холестерин крови). Учитывая значительное перекрытие фенотипов, наличие атипичных форм и большие размеры генов, методом выбора для ДНК-диагностики является использование технологий MPS. Правильная постановка диагноза позволит определить прогноз заболевания, даст возможность проводить медико-генетическое консультирование, а также будет способствовать раннему выявлению сопутствующих состояний (в том числе онкологических и инфекционных) и тем самым улучшать прогноз и качество жизни данных пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-015-00171.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. McKinnon P.J. DNA repair deficiency and neurological disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009;10(2):100–112. <https://doi.org/10.1038/nrn2559>.

2. Ratnaparkhe M., Hlevnjak M., Kolb T., Jauch A., Maass K.K. et al. Genomic profiling of Acute lymphoblastic leukemia in ataxia telangiectasia patients reveals tight link between ATM mutations and chromothripsis. *Leukemia*. 2017;31(10):2048–2056. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.55>.
3. Teive H.A.G., Moro A., Moscovich M., Arruda W.O., Munhoz R.P., Raskin S., Ashizawa T. Ataxia-telangiectasia — A historical review and a proposal for a new designation: ATM syndrome. *Journal of the Neurological Sciences*. 2015;355(1–2):3–6. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.05.022>.
4. Cortese A., Simone R., Sullivan R. et al. Biallelic expansion of an intronic repeat in RFC1 is a common cause of late-onset ataxia. *Nat Genet*. 2019;51(4):649–658.
5. Руденская Г.Е., Куркина М.В., Захарова Е.Ю. Атаксии с окулоmotorной апраксией: клинико-генетические характеристики и ДНК-диагностика. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(10):58–63. [Rudenskaya G.E., Kurkina M.V., Zaharova E.Y. Ataxia with oculomotor apraxia: clinical and genetic characteristics and DNA diagnostics. *Korsakov journal of neurology and psychiatry*. 2012;112(10):58–63. (In Russian)].
6. Gilmore E.C. DNA repair abnormalities leading to ataxia: shared neurological phenotypes and risk factors. *Neurogenetics*. 2014;15(4):217–228. <https://doi.org/10.1007/s10048-014-0415-z>.
7. Rothblum-Oviatt C., Wright J., Lefton-Greif M.A., McGrath-Morrow S.A., Crawford T.O., Lederman H.M. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2016;11(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0543-7>.
8. Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Ключников С.А. и др. Оригинальная таргетная генетическая панель для диагностики нейродегенеративных заболеваний на основе секвенирования следующего поколения: первый опыт применения. *Современные технологии в медицине*. 2016;8(4):185–190. [Abramucheva N. U., Fedotova E.U., Klushnikov S.A. Original targeted genetic panel for the diagnosis of neurodegenerative diseases based on next-generation sequencing: first experience of application. *Modern technologies in medicine*. 2016;8(4):185–190. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17691/stm2016.8.4.23>.
9. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А., Афанасьев А.А., Заключьминская Е.В., Костарева А.А., Павлов А.Е., Голубенко М.В., Поляков А.В., Куцев С.И. Руководство по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS). *Медицинская генетика*. 2017;16(7):4–17. [Ruzkova O.P., Kardumon O.L., Prohorchuk E.B., Konovalov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A., Afanasev A.A., Zaklazminskaya E.V., Kostareva A.A., Pavlov A.E., Golubenko M.V., Polakov A.V., Kutsev S.I. Guide to interpreting data obtained by mass parallel sequencing (MPS) methods. *Medical genetics*. 2017;16(7):4–17. (In Russian)].
10. Cavalieri S., Funaro A., Porcedda P., Turinetto V., Migone N., Gatti R.A., Brusco A. ATM mutations in Italian families with ataxia telangiectasia include two distinct large genomic deletions. *Human Mutation*. 2006;27(10):1061–1061. <https://doi.org/10.1002/humu.9454>.
11. Mosesso P., Piane M., Palitti F., Pepe G., Penna S., Chessa L. The novel human gene aprataxin is directly involved in DNA single-strand-break repair. *CMLS Cellular and Molecular Life Sciences*. 2005;62(4):485–491. <https://doi.org/10.1007/s00018-004-4441-0>.
12. Ferrarini M., Squintani G., Cavallaro T., Ferrari S., Rizzuto N., Fabrizi G.M. A novel mutation of aprataxin associated with ataxia ocular apraxia type 1: Phenotypical and genotypical characterization. *Journal of the Neurological Sciences*. 2007;260(1–2):219–224. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.05.015>.
13. Anheim M., Monga B., Fleury M., Charles P., Barbot C., Salih M. et al. Ataxia with oculomotor apraxia type 2: clinical,

- biological and genotype/phenotype correlation study of a cohort of 90 patients. *Brain*. 2009;132(10):2688–2698. <https://doi.org/10.1093/brain/awp211>.
14. Renaud M., Moreira M.-C., Ben Monga B., Rodriguez D., Debs R., Charles P. et al. Clinical, Biomarker, and Molecular Delineations and Genotype-Phenotype Correlations of Ataxia With Oculomotor Apraxia Type 1. *JAMA Neurology*. 2018;75(4):495. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4373>.
 15. Moin M., Aghamohammadi A., Kouhi A., Tavassoli S., Rezaei N., Ghaffari S.-R. et al. Ataxia-Telangiectasia in Iran: Clinical and Laboratory Features of 104 Patients. *Pediatric Neurology*. 2007;37(1):21–28. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2007.03.002>.
 16. Suspitsin E., Sokolenko A., Bizin I., Tumakova A., Guseva M., Sokolova N. et al. ATM mutation spectrum in Russian children with ataxia-telangiectasia. *European Journal of Medical Genetics*. 202;63(1):103630. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.02.003>.
 17. Руденская Г.Е., Щагина О.А., Амплеева М.А., Коновалов Ф.А. Атаксия-телеангиэктазия с редким фенотипом и необычной родословной. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(6):101–106. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119061> [Rudenskaya G.E., Shchagina O.A., Ampleeva M.A., Kononov F.A. Ataxia-telangiectasia with rare phenotype and unusual pedigree. *S.S. Korsakov journal of neurology and psychiatry*. 2019;119(6):101–106. (In Russian)].
 18. Halaby M.-J., Hibma J.C., He J., Yang D.-Q. ATM protein kinase mediates full activation of Akt and regulates glucose transporter 4 translocation by insulin in muscle cells. *Cellular Signalling*. 2008;20(8):1555–1563. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2008.04.011>.
 19. Levy A., Lang A.E. Ataxia-telangiectasia: A review of movement disorders, clinical features, and genotype correlations. *Movement Disorders*. 2018;33(8):1238–1247. <https://doi.org/10.1002/mds.27319>.
 20. Zhou S., Gu L., He J., Zhang H., Zhou M. MDM2 Regulates Vascular Endothelial Growth Factor mRNA Stabilization in Hypoxia. *Molecular and Cellular Biology*. 2011;31(24):4928–4937. <https://doi.org/10.1128/mcb.06085-11>.
 21. Anheim M., Tranchant C., & Koenig, M. The Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(7):636–646. <https://doi.org/10.1056/nejmra1006610>.
 22. Manto M., Huisman T. The Cerebellum: disorders and treatment. Elsevier, 2018.
 23. Renshaw A. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. *Advances in Anatomic Pathology*. 2007;14(2):147:1342. <https://doi.org/10.1097/pap.0b013e31803255cc>.
 24. Nanetti L., Cavalieri S., Pensato V., Erbetta A., Pareyson D., Panzeri M. et al. SETX mutations are a frequent genetic cause of juvenile and adult onset cerebellar ataxia with neuropathy and elevated serum alpha-fetoprotein. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013;8(1):123. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-123>.
 25. Yoon G., Caldecott K.W. Nonsyndromic cerebellar ataxias associated with disorders of DNA single-strand break repair. *The Cerebellum: Disorders and Treatment*. Elsevier, 2018. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64189-2.00007-x>.
 26. Bielorai B., Fisher T., Waldman D., Lerenthal Y., Nissenkorn A., Tohami T. et al. Acute Lymphoblastic Leukemia in Early Childhood as the Presenting Sign of Ataxia-Telangiectasia Variant. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2013;30(6):574–582. <https://doi.org/10.3109/08880018.2013.777949>.
 27. Tang S.Y., Shaikh A.G. Past and Present of Eye Movement Abnormalities in Ataxia-Telangiectasia. *The Cerebellum*. 2018;18(3):556–564. <https://doi.org/10.1007/s12311-018-0990-x>.
 28. Saunders-Pullman R.J., Gatti R. Ataxia-telangiectasia: Without ataxia or telangiectasia? *Neurology*. 2009;73(6):414–415. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181b39140>.
 29. Verhagen M., Abdo W., Willemsen M., Hogervorst F., Smeets D., Hiel J. et al. Clinical spectrum of ataxia-telangiectasia in adulthood. *Neurology*. 2009;73(6):430–437. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181af33bd>.
 30. Micol R., Ben Slama L., Suarez F., Le Mignot L., Beauté J., Mahlaoui N. et al. Morbidity and mortality from ataxia-telangiectasia are associated with ATM genotype. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(2):382–89. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.03.052>.
 31. Schieving J.H., de Vries M., van Vugt J.M.G., Weemaes C., van Deuren M., Nicolai J., et al. Alpha-fetoprotein, a fascinating protein and biomarker in neurology. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2014;18(3):243–248. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.09.003>.
 32. Al-Baradie R. & Chaudhary M. Ataxia-telangiectasia: future prospects. *The Application of Clinical Genetics*. 2014;7:159–164. <https://doi.org/10.2147/tacg.s35759>.
 33. Salman M.S. Epidemiology of Cerebellar Diseases and Therapeutic Approaches. *The Cerebellum*. 2017;17(1):4–11. <https://doi.org/10.1007/s12311-017-0885-2>.
 34. Bennett C.L., Dastidar S.G., Ling S.-C., Malik B., Ashe T., Wadhwa M. et al. Senataxin mutations elicit motor neuron degeneration phenotypes and yield TDP-43 mislocalization in ALS4 mice and human patients. *Acta Neuropathologica*. 2018;136(3):425–443. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1852-9>.
 35. Brugger F., Schüpbach M., Koenig M., Müri R., Bohlhalter S., Kaelin-Lang A. et al. The Clinical Spectrum of Ataxia with Oculomotor Apraxia Type 2. *Movement Disorders Clinical Practice*. 2014;1(2):106–109. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12021>.
 36. Ключников С.А., Иллариошкин С.Н., Маркова Е.Д., Глотова Н.А., Федин П.А., Иванова-Смоленская И.А. Семейный случай атаксии с окуломоторной апраксией: первое наблюдение в Российской популяции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007;1(2):34–39. [Klushnikov S.A., Illarioshkin S.N., Markova E.D., Glotova N.A., Fedin P.A., Ivanova-Smolenskaya I.A. Family case of ataxia with oculomotor apraxia: the first observation in the Russian population. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2007;1(2):34–39. (In Russian)].
 37. Rudenskaya G., Marakhonov A., Shchagina O., Lozier E., Dadali E., Akimova I. et al. Ataxia with Oculomotor Apraxia Type 4 with PNKP Common “Portuguese” and Novel Mutations in Two Belarusian Families. *Journal of Pediatric Genetics*. 2019;8(2):58–62. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1684008>.
 38. Yoon G., Caldecott K.W. Nonsyndromic cerebellar ataxias associated with disorders of DNA single-strand break repair. *The Cerebellum: Disorders and Treatment*. Elsevier, 2018. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64189-2.00007-x>.