

# Фенотипические особенности российской семьи со спиноцеребеллярной атаксией 6-го типа из Хабаровского края

Т.Н. Проскокова<sup>1</sup>, Д.В. И<sup>1</sup>, Н.Б. Сердюк<sup>1</sup>, Н.Ю. Абрамычева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет», Хабаровск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Представлен семейный случай спиноцеребеллярной атаксии 6-го типа — 7 больных в 4 поколениях от смешанного брака якутов, эвена и русского, проживающих на севере Хабаровского края. Мутантный аллель гена CACNA1A имел 27 стабильных CAG-повторов у всех больных (при норме <18 CAG-повторов), нормальный аллель — 13 CAG-повторов. Клиническими особенностями являлись быстрое прогрессирование мозжечковой атаксии у лиц мужского пола (0,96–9,00 баллов в год по SARA); наличие психических расстройств в виде алкоголизации, раннего запойного пьянства, завершённых суицидальных действий; снижение продолжительности жизни у 2 больных до 27 и 36 лет.

**Ключевые слова:** спиноцеребеллярная атаксия 6-го типа; стабильная экспансия CAG-повторов; быстрое прогрессирование заболевания; снижение продолжительности жизни

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 680000, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35. ФГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет». E-mail: proskokova2011@yandex.ru. Проскокова Т.Н.

**Для цитирования:** Проскокова Т.Н., И Д.В., Сердюк Н.Б., Абрамычева Н.Ю. Фенотипические особенности российской семьи со спиноцеребеллярной атаксией 6-го типа из Хабаровского края. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2021; 15(2): 89–88.

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.11

Поступила 23.07.2020 / Принята в печать 19.02.2021

## Phenotypic features of a Russian family with spinocerebellar ataxia type 6 from Khabarovsk Krai

Tatyana N. Proskokova<sup>1</sup>, Dmitry V. I<sup>1</sup>, Natal'ya B. Serdyuk<sup>1</sup>, Natal'ya Yu. Abramycheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;

<sup>2</sup>Research Center of Neurology, Moscow, Russia

The article presents a familial case of spinocerebellar ataxia type 6, consisting of 7 people across 4 generations from a mixed marriage of Yakut, Even, and Russian ethnicities, living in Khabarovsk Krai. The mutant allele of the CACNA1A gene had 27 stable CAG repeats in all patients (normal is <18 CAG repeats), while the normal allele had 13 CAG repeats. Clinical features included rapidly progressing cerebellar ataxia in males (0.96–9.00 points per year on the SARA scale); presence of psychological disorders in the form of alcoholism, early-onset binge drinking, completed suicidal behaviors; life expectancy reduced in 2 patients to 27 and 36 years.

**Keywords:** spinocerebellar ataxia type 6; stable expansion of CAG repeats; rapid disease progression; decreased life expectancy

**Source of funding.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 680000, Khabarovsk, Russia, Murav'yeva-Amurskogo str., 35. Far-Eastern State Medical University. E-mail: proskokova2011@yandex.ru. Proskokova T.N.

**For citation:** Proskokova T.N., I D.V., Serdyuk N.B., Abramycheva N.Yu. [Phenotypic features of a Russian family with spinocerebellar ataxia type 6 from Khabarovsk Krai]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(2): 89–94. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.11

Received 23.07.2020 / Accepted 19.02.2021

## Введение

Спиноцереbellарная атаксия 6-го типа (СЦА6) — нейродегенеративное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся поздним началом, медленным прогрессированием мозжечковой атаксии, дизартрией, нистагмом [1, 2]. СЦА6 вызывается экспансией CAG-повторов в 47-м экзоне гена *CACNA1A* и относится к полиглутаминовым (ПГ) заболеваниям (в данную группу входят *ATXN1/SCA1*, *ATXN2/SCA2*, *ATXN3/SCA3*, *CACNA1A/SCA6*, *ATXN7/SCA7*, *TBP/SCA17*, *ATN1/DRPLA*), являющимися наиболее частыми формами аутосомно-доминантных (АД) СЦА [3]. ПГ-заболевания вызываются кодирующими экспандированными (CAG)<sub>n</sub>-повторами в соответствующих генах, при них более тяжёлая клиническая картина и меньше продолжительность жизни, чем при неполиглутаминовых АД СЦА. Нестабильность повторов в половых и соматических клетках наблюдается в большинстве ПГ-заболеваний, более длинные повторы связаны с более ранним началом заболевания и более тяжёлым течением [4]. Игрет роль и наличие вставок — «чистые», без вставок, повторы являются более нестабильными [4]. Особенностью СЦА6 являются небольшие размеры экспандированных аллелей (в норме 4–18 CAG-повторов, при мутации — 20–33 CAG-повтора, 19 CAG-повторов — промежуточный аллель, склонный к экспансии), ниже ожидаемого патогенного порога (при других ПГ-заболеваниях мутантный аллель обычно содержит 35–40 и более CAG-повторов). Кроме того, CAG-повторы в гене *CACNA1A* являются значительно более стабильными, чем при других ПГ-заболеваниях, несмотря на отсутствие вставок. При исследовании 173 ДНК больных с СЦА6 в Великобритании получены только «чистые» CAG-повторы [2, 4].

## Обзор литературы

Ген *CACNA1A* является бицистронным — его мРНК имеет две открытые рамки считывания с одновременной трансляцией в полипептиды, которые функционально связаны и регулируются вместе [5]. Ген *CACNA1A* кодирует два полипептида:

- 1) трансмембранную  $\alpha 1A$ -субъединицу P/Q-типа вольтаж-зависимого кальциевого канала Cav2.1, ответственную за инициацию синаптической передачи в быстрых синапсах;
- 2)  $\alpha 1ACT$  — растворимый 75 КДа белок, контролирующий последовательность в цитоплазматическом С-терминальном домене  $\alpha 1A$  белка и вовлечённый в инактивацию и модулирование канала с помощью внутриклеточных сигнальных белков [5].

$\alpha 1A$ -субъединица — это 4-доменный трансмембранный белок (28 КДа) с цитоплазматическими N- и С-терминальными регионами [2, 5]. Белок  $\alpha 1ACT$  транслируется через внутреннее рибосомное место (IRES), действует как транскрипционный фактор, может перемещаться в ядро и активировать гены, обеспечивающие выживание нейронов: гранулин (*GRN*), TATA-бокс-связывающий белковый фактор 1 (*TAF1*), транслокационный белок  $\beta$ -клеток (*IBTG1*). Мутантный  $\alpha 1ACT$  белок, несущий ПГ-экспансию, не способен активировать экспрессию данных генов [5]. В результате формируются нерастворимые белковые агрегаты, содержащие  $\alpha 1ACT$ , в клетках Пуркинье, т.е. мутированный  $\alpha 1ACT$  может действовать как токсический ПГ-белок [5]. Мутантный  $\alpha 1A$ -белок является нерастворимым мембран-

ном белком, в отличие от ядерных и цитоплазматических белков при большинстве ПГ-заболеваний [2, 6]. P. Giunti и соавт. описывают три возможных молекулярных механизма при СЦА6: ПГ-заболевание, каналопатия и дизрегуляция транскрипции [2].

СЦА имеет наиболее поздний возраст начала в сравнении с другими ПГ-заболеваниями и другими АД СЦА — 19–73 года, в среднем между 43–52 годами [1, 6, 7, 8]. СЦА6-мутации с наибольшей частотой найдены среди больных со спорадической мозжечковой атаксией — в 36% случаев (при СЦА1 — в 7,1%, СЦА2, 3, 8, ДРПЛА — по 3,6%) [7].

Аллельными вариантами СЦА6 являются заболевания, вызванные другими мутациями в гене *CACNA1A*, кроме экспансии тринуклеотидных повторов (миссенс-, нонсенс-мутации, мутации мест сплайсинга, экзонные/мультиэкзонные делеции): эпизодическая атаксия 2-го типа, прогрессирующая мозжечковая атаксия с тяжёлым течением, семейная гемиплегическая мигрень. Данные заболевания имеют клиническое перекрытие с СЦА6 [1, 8].

Аллели с 20–33 CAG-повторами полностью пенетрантны, наиболее частым аллелем является CAG<sub>22</sub> [1, 8]. У некоторых больных с CAG<sub>30</sub> или CAG<sub>33</sub> начало СЦА6 было более поздним, чем у больных с CAG<sub>22</sub> и CAG<sub>23</sub> [9]. Есть мнение, что наблюдается обратная корреляция между возрастом начала СЦА6 и суммарным числом CAG-повторов в нормальном и экспандированном аллелях [8]. Гомозиготы по патологической экспансии в гене *CACNA1* имели более раннее начало заболевания и более быстрое прогрессирование в сравнении с родителями [9, 10].

Возраст начала и клиническая картина СЦА6 значительно варьируют в одной семье. Сибсы с одним размером тринуклеотидных повторов с полностью пенетрантным аллелем могут различаться по возрасту начала заболевания до 12 лет [1, 8]. Экспансия в гене *CACNA1A* не часто наблюдается при передаче мутации от родителей потомству, т.е. антиципация при СЦА6 отсутствует. Возраст начала, тяжесть болезни, специфические симптомы и прогрессирование варьибельны и не могут быть предсказаны по родословной или по размеру CAG-повторов [1].

У всех больных с СЦА6 имеется мозжечковая атаксия с интенционным тремором, дизартрией, часто с дисфагией; в 70–100% случаев наблюдается горизонтальный нистагм при крайних отведениях, в 65–83% — гиперрефлексия, симптом Бабинского [1, 8]. Дистония (блефароспазм, спастическая кривошея, писчий спазм, дистония мышц ноги) встречаются в 5–25% случаев [1, 11, 12], постуральный тремор — в 16,9% [11]. Наличие дистонии при СЦА6 связано с более медленным прогрессированием атаксии [11]. При АД СЦА больные с тремором имеют более выраженную атаксию, чем больные без тремора; данный эффект наиболее очевиден для постурального тремора при СЦА3 и СЦА6 [13]. Могут быть артефакты и периферическая невропатия [14]. Встречаются дисфункция мочевого пузыря, мышечная атрофия, снижение вибрационной чувствительности; у пресимптомных лиц найдены изменение саккад и медленных следящих движений глаз [8]. Описаны случаи СЦА6-мутации у больных с паркинсонизмом без атаксии [15, 16]. При транскраниальной магнитной стимуляции выявлено уменьшение времени центрального проведения, что свидетельствует о поражении пирамидных трактов

[8]. Эпизодическое головокружение или диплопия могут встречаться за несколько лет до нарушений походки [8, 17]. Продолжительность жизни при СЦА6 не снижена [1, 6, 8]. Высшие когнитивные функции при СЦА6 сохранены, но имеются снижение плавности речи, зрительной памяти, дефицит внимания [8]; описана когнитивная дисфункция в виде лёгких нарушений исполнительных функций, психической гибкости, зрительно-пространственных функций, ограничения запоминания информации как проявление лобных расстройств, что может быть связано с повреждением лобно-мозжечковых путей [18–20].

Среди АД СЦА доля СЦА6 составляет 1–2% в Испании, Франции, Италии, Южной Африке, 3,3% — в Китае, 4% — в Бразилии, 13% — в Германии, 17% — в Австралии, 24% — в Нидерландах, 26–31% — в Японии [8]. Распространённость СЦА6 оценивается как 0,02–5,00 на 100 тыс. населения [21].

### Собственные наблюдения

В ходе экспедиционной работы нами выявлена семья с СЦА6, проживающая в Охотском районе на севере Хабаровского края, в селе Арка (население 648 человек) — административном центре Аркинского сельского поселения. Данная семья представлена 7 больными в 4 поколениях от смешанного брака якутов, эвена и русского (родословная представлена на рисунке).

Молекулярно-генетический анализ выполнен на базе ДНК-лаборатории 5-го отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии» после получения информированного согласия больных и их родственников. ДНК-диагностика проведена членам семьи: II-2, II-7-10, III-1-11, 16-18 (II-12-15 не обследованы, т.к. их родители здоровы), IV-9, IV-10 (IV-11 отсутствует в стране, IV-19 — возраст до 1 года). Члены семьи II-1, II-3, II-5 умерли от ишемической болезни сердца в 56, 54 и 42 года соответственно; II-4 умерла в 3 года после прививки, II-6 убили в 28-летнем возрасте. Все носители СЦА6-мутации (II-2, II-9, II-10, III-4, III-16, IV-9) имеют 27 CAG-повторов в гене *CACNA1A*, нормальный аллель у всех членов родословной — и здоровых, и больных — содержит 13 CAG-повторов.

Больная I-2, 1925 г. рождения, родилась от смешанного брака якутки и эвена в Якутии, Оленекском районе, её муж I-1 — от смешанного брака якута и русской, в Якутии, в пос. Большой Камень Покровского района. У всех больных в I–II поколениях, кроме одной, дебют заболевания представлен нарушением походки и речи, у пациентки II-9 в дебюте отмечались эпизодические головокружение и атакия.

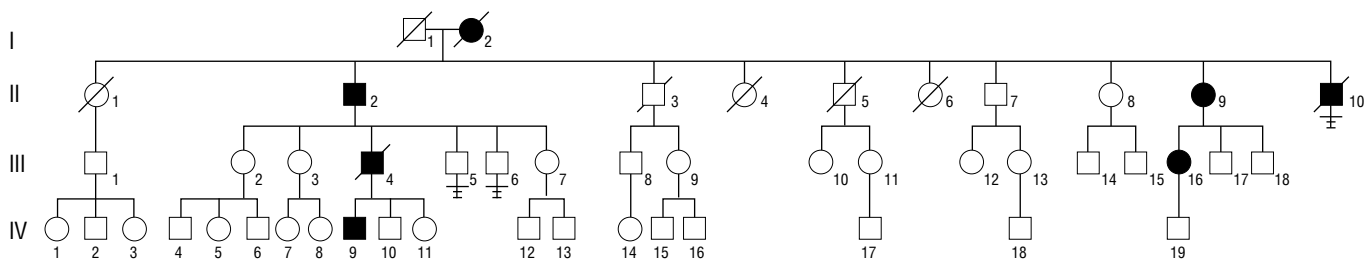
Данные по больной I-2 получены анамнестически, т.к. она умерла в 1994 г. в возрасте 69 лет (во время ссоры с женой младшего сына II-10 получила ножевое ранение брюшной полости с последующим развитием гнойного перитонита): начало атаксии в 1972 г., в возрасте 47 лет, с медленным прогрессированием, оценка по Шкале оценки и определения степени атаксии (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia — SARA) исходно 10 баллов, в 69 лет — 28 баллов, темп прогрессирования — 0,82 балла в год; оценка по Международной объединённой шкале оценки атаксии (International Cooperative Ataxia Rating Scale — ICARS) — 70/100 баллов.

Больной II-2, 1950 г. рождения — дебют заболевания в 43 года, с 48 лет инвалид I группы. На компьютерной томограмме головного мозга: атрофия затылочных долей, полушарий мозжечка. Оценка по SARA — исходно 7 баллов, в настоящее время — 32 балла, темп прогрессирования — 0,96 балла/год; оценка по ICARS — 72/100 балла.

Больная II-9, 1965 г. рождения, начало заболевания в 33 года с эпизода головокружения и нарушения походки длительностью несколько дней, возникшего через несколько месяцев после родов, повторное аналогичное ухудшение состояния в 36 лет связывала с анемией, ночными дежурствами (работает медсестрой). С 2002 г. (37 лет) после пищевого отравления появились диплопия, дизартрия, постоянное головокружение, нарушение походки. При осмотре в 2004 г., в возрасте 39 лет: горизонтальный нистагм с ротаторным компонентом, дизартрия, оживление сухожильных и периостальных рефлексов, лёгкая атакия в позе Ромберга, выраженная атакия в усложнённой позе Ромберга, лёгкая гиперметрия слева, координаторные пробы в норме. Снижена вибрационная чувствительность на ногах до 3–5 с. Осмотр в 2019 г. (54 года) — нарастание атаксии по SARA с 2,5 до 11,0 баллов (медленное прогрессирование на 0,4 балла/год), оценка по ICARS — 35/100 баллов. По данным электронейромиографии — признаки выраженной сенсомоторной аксональной невропатии с вторичной демиелинизацией. МРТ головного мозга: умеренная атрофия полушарий мозжечка.

Больной II-10, 1968 г. рождения, заболел в 2000 г. в возрасте 32 лет, после выхода из тюрьмы (взял на себя вину жены, нанёсшей телесное повреждение его матери в 1994 г.). Злоупотреблял алкоголем, мозжечковая атакия и дизартрия быстро прогрессировали — с 4 до 10 баллов по SARA со скоростью 1,5 балла/год, оценка по ICARS — 39/100 баллов. В феврале 2004 г. после очередной ссоры с женой повесился.

Больной III-4, 1978 г. рождения, дебют СЦА6 осенью 2004 г. в возрасте 26 лет с нарушениями речи и походки связывал



Родословная семья с СЦА6.  
Family tree of the family with SCA6.

с психотравмирующей ситуацией (смерть любимого дяди). Из анамнеза: закончил 9 классов, 9-й класс дублировал, учился слабо, в армию не взял из-за лёгкой степени умственной отсталости (дебильность). Занимался охотой, с молодых лет злоупотреблял алкоголем, к 27 годам стал запойным алкоголиком (запой ежемесячно по 1 нед). В связи с нарастающей атаксией больного перестали брать друзья на охоту. Осмотрен в сентябре 2005 г. (27 лет): умеренные оральные рефлексы, неустойчив в позе Ромберга, в усложнённой позе Ромберга не стоит, грубое промахивание и интенционное дрожание при координаторных пробах, оживление сухожильных рефлексов, чувствительность в норме. МТР головного мозга: расширение субарахноидальных пространств, базальных цистерн, атрофия полушарий мозжечка. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертония II степени, риск II. Врождённая ядерная катаракта. Оценка по SARA: исходно — 6 баллов, через год — 15 баллов, прогрессирование — 9 баллов в год. Оценка по ICARS: 39/100 баллов. В декабре 2005 г. трагически погиб: жена легла в больницу, закрыв больного дома, чтобы он не смог выпиться. Пациент выбил оконное стекло, выбрался из дома, вернувшись пьяным, не смог забраться в окно, замёрз в сугробе. Дети больного IV-9, IV-10, IV-11 остались сиротами (причину смерти их матери родственники скрывают), девочка IV-11 удочерена в Испанию, остальные под опекуном бабушки. Сын IV-9 является пресимптомным носителем, от дальнейшего обследования отказывается. Больная III-16 имеет лёгкую симптоматику в виде неустойчивости в усложнённой позе Ромберга; оценка по SARA — 1 балл. За период наблюдения с 2012 по 2019 г. (возраст 21–28 лет) симптоматика не выросла, оценка по ICARS — 3/100 балла.

## Обсуждение

Представленная нами семья с СЦА6 является четвертой диагностированной в России. Первая небольшая семья из европейской части России описана сотрудниками ФГБНУ «Научный центр неврологии» в 2001 г. [22]. Две неродственные семьи башкирской этнической принадлежности выявлены в Баймакском районе Республики Башкортостан: 4 больных в 2 поколениях одной семьи и 1 больной из второй семьи [23]. В данных 3 семьях у всех больных мутантный аллель гена *CACNA1A* содержал 25 CAG-повторов, число которых было стабильным во всех поколениях [22, 23].

Описанная нами семья является первой в российской популяции с более протяжённой экспансией — 27 CAG-повторов.

Важной особенностью нашей семьи является более раннее начало заболевания в последующих поколениях с превы-

шением разницы между поколениями в 12 лет, описанной в литературе [1, 8]. Больная I-2 из 1-го поколения имела дебют заболевания в 47 лет, а больные 2-го поколения (II-2, II-9, II-10) при среднем возрасте начала  $36,0 \pm 4,7$  года — в 43, 33 и 32 года соответственно; разница составила 4, 14 и 15 лет. В 3-м поколении (III-4, III-16) дебют заболевания составил 26 и 21 год (в среднем  $23,5 \pm 2,5$  года), что было на 11–12 лет раньше, чем во 2-м поколении. СЦА6 имеет наименьший балл прогрессирования по SARA — 0,80 балла в год (для СЦА-1 — 2,11 балла в год, СЦА3 — 1,56, СЦА2 — 1,49) [3]. В исследуемой семье темп прогрессирования заболевания составил у лиц женского пола от 0 до 0,40 и 0,75 балла в год; значительно более быстрое прогрессирование наблюдалось у мужчин — у больного II-2 — 0,96 балла в год, у больного II-10 — 2,00 балла в год и катастрофически быстрое нарастание симптоматики в 9,00 баллов в год у больного III-4, что можно объяснить злоупотреблением алкоголем лицами мужского пола. У больного III-4 наблюдалось быстрое развитие запойного пьянства, мозжечковой симптоматики и, как следствие, трагическая смерть в 27 лет. У пациента II-2 на фоне злоупотребления алкоголем в первые 5 лет от начала заболевания скорость прогрессирования составила 4,20 балла в год, после грубого нарушения походки полностью прекратил употребление алкоголя, следствием чего явилось замедление темпов прогрессирования симптоматики до 0,15 балла в год.

Следует обратить внимание на развитие психических расстройств в семье (алкоголизация, раннее формирование запойного пьянства, суицидальные действия), обусловленных как злоупотреблением спиртным, так и возможным влиянием СЦА6-мутации, что привело к уменьшению продолжительности жизни пациента II-10 до 36 лет, пациента III-4 — до 27 лет. Семейная отягощённость по психопатологии подтверждается наличием эндогенного заболевания у члена семьи IV-5, не имеющей СЦА6-мутации.

Больная III-16 с лёгкой мозжечковой атаксией в 28 лет родила здорового ребёнка, во время беременности неврологическая симптоматика не выросла, в то время как А. Solodkin и соавт. сообщают об ухудшении состояния больных с СЦА6 во время беременности при отсутствии влияния заболевания на жизнеспособность плода [8].

Важность изучения СЦА6 обусловлена, в частности, и тем, что в последние годы предложена потенциально новая терапия данных больных в виде селективного подавления транскрипционного фактора  $\alpha 1ACT$  [24, 25]. Эта информация открывает широкие перспективы разработки подходов к лечению различных видов АД СЦА в обозримом будущем.

## Список источников

1. Casey H.L., Gomez C.M. Spinocerebellar ataxia type 6. Gene Reviews. Seattle, 1998. PMID: 20301319.
2. Guinti P., Mantuano E., Frontali M. et al. Molecular mechanism of spinocerebellar ataxia type 6: glutamine repeat disorder, channelopathy and transcriptional dysregulation. The multifaceted aspects of a single mutation. *Front Cell Neurosci.* 2015; 9: 36. DOI: 10.3389/fncel.2015.00036. PMID: 25762895.
3. Coarelli G., Brice A., Durr A. Recent advances in understanding dominant spinocerebellar ataxias from clinical and genetic points of view. *F100 Res.* 2018; 7: F1000FacultyRev-1781. DOI: 10.12688/f1000research.15788.1. PMID: 30473770.

## References

1. Casey H.L., Gomez C.M. Spinocerebellar ataxia type 6. Gene Reviews. Seattle, 1998. PMID: 20301319.
2. Guinti P., Mantuano E., Frontali M. et al. Molecular mechanism of spinocerebellar ataxia type 6: glutamine repeat disorder, channelopathy and transcriptional dysregulation. The multifaceted aspects of a single mutation. *Front Cell Neurosci.* 2015; 9: 36. DOI: 10.3389/fncel.2015.00036. PMID: 25762895.
3. Coarelli G., Brice A., Durr A. Recent advances in understanding dominant spinocerebellar ataxias from clinical and genetic points of view. *F100 Res.* 2018; 7: F1000FacultyRev-1781. DOI: 10.12688/f1000research.15788.1. PMID: 30473770.

4. Wiethoff S., O'Connor E., Haridy N.A. et al. Sequencing analysis of the SCA6 CAG expansion excludes an influence of repeat interruptions on disease onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018; 89(11): 1226–1227. DOI: 10.1136/jnnp-2017-317253. PMID: 29367260.
5. Bavassano C., Eigentler A., Stanika R. et al. Bicistronic *CACNA1A* gene expression in neurons derived from spinocerebellar ataxia type 6 patients-induced pluripotent stem cells. *Stem Cells Dev*. 2017; 26(22): 1612–1625. DOI: 10.1089/scd.2017.0085. PMID: 28946818.
6. Paulson H.L., Shakkottai V.G., Clark H.B., Orr H.T. Polyglutamine spinocerebellar ataxias — from genes to potential treatments. *Nat Rev Neurosci*. 2017; 18(10): 613–626. DOI: 10.1038/nrn.2017.92. PMID: 28855740.
7. Sakakibara R., Tateno F., Kishi M. et al. Genetic screening for spinocerebellar ataxia genes in a Japanese single hospital cohort. *J Mov Disord*. 2017; 10(3): 116–122. DOI: 10.14802/jmd.170.11. PMID: 28782341.
8. Solodkin A., Gomez C.M. Spinocerebellar ataxia type 6. *Handb Clin Neurol*. 2012; 103: 461–473. DOI: 10.1016/B978-0-444-51892-7.00029-2. PMID: 21827907.
9. Soga K., Ishikawa K., Furuya T. et al. Gene dosage effect in spinocerebellar ataxia type 6 homozygotes: a clinical and neuropathological study. *J Neurol. Sci*. 2017; 15(373): 321–328. DOI: 10.1016/j.jns.2016.12.051. PMID: 28131213.
10. Takahashi H., Ishikawa K., Tsutsumi T. et al. A clinical and genetic study in a large cohort of patients with spinocerebellar ataxia type 6. *J Hum Genet*. 2004; 49: 256–264. DOI: 10.1007/s10038-004-0142-7. PMID: 15362569.
11. Kuo P.H., Gan S.R., Wang J. et al. Dystonia and ataxia progression in spinocerebellar ataxias. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2017; 45: 75–80. DOI: 10.1016/j.parkrelid.2017.10.1007. PMID: 29089256.
12. Chen S.J., Lee N.C., Chien Y.H. et al. Heterogeneous nonataxic patients of spinocerebellar ataxia in Taiwanese population. *Brain Behav*. 2019; 9(10): e01444. DOI: 10.1002/brb3.1414. PMID: 31523939.
13. Lay R.Y., Tomishon D., Figueroa K.P. et al. Tremor in the degenerative cerebellum: towards the understanding of brain circuitry for tremor. *Cerebellum*. 2019; 18(3): 519–526. DOI: 10.1007/s12311-019-01016-6. PMID: 30830673.
14. Schols L., Linnemann C., Globas C. Electrophysiology in spinocerebellar ataxias: spread of disease and characteristic findings. *Cerebellum*. 2008; 7: 198–203. DOI: 10.1007/s12311-008-0024-1. PMID: 18418678.
15. Yun J.Y., Kim J.M., Kim H.J. et al. SCA6 presenting with young-onset parkinsonism without ataxia. *Mov Disord*. 2012; 27(8): 1067–1068. DOI: 10.1002/mds.241077. PMID: 22605520.
16. Takeshima S., Takeda I., Kobatake K. et al. SCA6 presenting parkinsonism without ataxia — a case report. *Rinsho Shinkeigaku*. 2015; 55(4): 243–247. DOI: 10.5692/clinicalneuro.55.243. PMID: 25904253.
17. Globas C., du Montcel S. T., Balik et al. Early symptoms spinocerebellar ataxias type 1, 2, 3 and 6. *Mov Disord*. 2008; 23: 2232–2238. DOI: 10.1002/mds.22288. PMID: 18759344.
18. Pereira L., Airan R.D., Fishman A. et al. Resting-state functional connectivity and cognitive dysfunction correlations in spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). *Hum Brain Mapp*. 2017; 38(6): 3001–3010. DOI: 10.1002/hbm.23568. PMID: 28295805.
19. Tamura L., Takei A., Hamada S. et al. Cognitive dysfunction in patients with spinocerebellar ataxia type 6. *J Neurol*. 2017; 264(2): 260–267. DOI: 10.1007/900415-016-8344-4. PMID: 27878440.
20. Indelicato E., Nachbauer W., Karner E. et al. The neuropsychiatric phenotype in *CACNA1A* mutations: a retrospective single center study and review of the literature. *Eur J Neurol*. 2019; 26(1): 66–67. DOI: 10.1111/ene.13765. PMID: 30063100.
21. Craig K., Takiyama Y., Soong B. W. et al. Pathogenic expansions of the SCA6 locus are associated with a common *CACNA1A* haplotype across the globe: founder effect or predisposing chromosome? *Eur J Hum Genet*. 2008; 16: 841–847. DOI: 10.1038/ejhg.2008.20. PMID: 18285829.
22. Новикова Л.В. Клинико-генетический анализ спиноocerebellарной атаксии 6-го типа: дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. С. 108.
23. Мингарова Э.З. Клинико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое изучение прогрессирующих спиноocerebellарных атаксий в республике Башкортостан: дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. С. 171.
24. Pastor P.D.H., Du X., Fazal S., Davies A.N. Targeting the *CACNA1A* IRES as a treatment for spinocerebellar ataxia type 6. *Cerebellum*. 2018; 17(1): 72–77. DOI: 10.1007/s12311-018-0917-6. PMID: 29374372.
25. Govek E.E., Hatten M.E. Tag-team genetics of spinocerebellar ataxia type 6. *Neuron*. 2019; 102: 707–709. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.04.041. PMID: 31121118.
4. Wiethoff S., O'Connor E., Haridy N.A. et al. Sequencing analysis of the SCA6 CAG expansion excludes an influence of repeat interruptions on disease onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018; 89(11): 1226–1227. DOI: 10.1136/jnnp-2017-317253. PMID: 29367260.
5. Bavassano C., Eigentler A., Stanika R. et al. Bicistronic *CACNA1A* gene expression in neurons derived from spinocerebellar ataxia type 6 patients-induced pluripotent stem cells. *Stem Cells Dev*. 2017; 26(22): 1612–1625. DOI: 10.1089/scd.2017.0085. PMID: 28946818.
6. Paulson H.L., Shakkottai V.G., Clark H.B., Orr H.T. Polyglutamine spinocerebellar ataxias — from genes to potential treatments. *Nat Rev Neurosci*. 2017; 18(10): 613–626. DOI: 10.1038/nrn.2017.92. PMID: 28855740.
7. Sakakibara R., Tateno F., Kishi M. et al. Genetic screening for spinocerebellar ataxia genes in a Japanese single hospital cohort. *J Mov Disord*. 2017; 10(3): 116–122. DOI: 10.14802/jmd.170.11. PMID: 28782341.
8. Solodkin A., Gomez C.M. Spinocerebellar ataxia type 6. *Handb Clin Neurol*. 2012; 103: 461–473. DOI: 10.1016/B978-0-444-51892-7.00029-2. PMID: 21827907.
9. Soga K., Ishikawa K., Furuya T. et al. Gene dosage effect in spinocerebellar ataxia type 6 homozygotes: a clinical and neuropathological study. *J Neurol. Sci*. 2017; 15(373): 321–328. DOI: 10.1016/j.jns.2016.12.051. PMID: 28131213.
10. Takahashi H., Ishikawa K., Tsutsumi T. et al. A clinical and genetic study in a large cohort of patients with spinocerebellar ataxia type 6. *J Hum Genet*. 2004; 49: 256–264. DOI: 10.1007/s10038-004-0142-7. PMID: 15362569.
11. Kuo P.H., Gan S.R., Wang J. et al. Dystonia and ataxia progression in spinocerebellar ataxias. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2017; 45: 75–80. DOI: 10.1016/j.parkrelid.2017.10.1007. PMID: 29089256.
12. Chen S.J., Lee N.C., Chien Y.H. et al. Heterogeneous nonataxic patients of spinocerebellar ataxia in Taiwanese population. *Brain Behav*. 2019; 9(10): e01444. DOI: 10.1002/brb3.1414. PMID: 31523939.
13. Lay R.Y., Tomishon D., Figueroa K.P. et al. Tremor in the degenerative cerebellum: towards the understanding of brain circuitry for tremor. *Cerebellum*. 2019; 18(3): 519–526. DOI: 10.1007/s12311-019-01016-6. PMID: 30830673.
14. Schols L., Linnemann C., Globas C. Electrophysiology in spinocerebellar ataxias: spread of disease and characteristic findings. *Cerebellum*. 2008; 7: 198–203. DOI: 10.1007/s12311-008-0024-1. PMID: 18418678.
15. Yun J.Y., Kim J.M., Kim H.J. et al. SCA6 presenting with young-onset parkinsonism without ataxia. *Mov Disord*. 2012; 27(8): 1067–1068. DOI: 10.1002/mds.241077. PMID: 22605520.
16. Takeshima S., Takeda I., Kobatake K. et al. SCA6 presenting parkinsonism without ataxia — a case report. *Rinsho Shinkeigaku*. 2015; 55(4): 243–247. DOI: 10.5692/clinicalneuro.55.243. PMID: 25904253.
17. Globas C., du Montcel S. T., Balik et al. Early symptoms spinocerebellar ataxias type 1, 2, 3 and 6. *Mov Disord*. 2008; 23: 2232–2238. DOI: 10.1002/mds.22288. PMID: 18759344.
18. Pereira L., Airan R.D., Fishman A. et al. Resting-state functional connectivity and cognitive dysfunction correlations in spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). *Hum Brain Mapp*. 2017; 38(6): 3001–3010. DOI: 10.1002/hbm.23568. PMID: 28295805.
19. Tamura L., Takei A., Hamada S. et al. Cognitive dysfunction in patients with spinocerebellar ataxia type 6. *J Neurol*. 2017; 264(2): 260–267. DOI: 10.1007/900415-016-8344-4. PMID: 27878440.
20. Indelicato E., Nachbauer W., Karner E. et al. The neuropsychiatric phenotype in *CACNA1A* mutations: a retrospective single center study and review of the literature. *Eur J Neurol*. 2019; 26(1): 66–67. DOI: 10.1111/ene.13765. PMID: 30063100.
21. Craig K., Takiyama Y., Soong B. W. et al. Pathogenic expansions of the SCA6 locus are associated with a common *CACNA1A* haplotype across the globe: founder effect or predisposing chromosome? *Eur J Hum Genet*. 2008; 16: 841–847. DOI: 10.1038/ejhg.2008.20. PMID: 18285829.
22. Novikova L.V. [Clinical and genetic analysis of type 6 spinocerebellar ataxia: dis. ... Cand. med. sci.]. Moscow, 2002. S. 108.
23. Mingarova E.Z. [Clinical-epidemiological and molecular-genetic study of progressive spinocerebellar ataxias in the Republic of Bashkortostan: dis. ... Cand. med. sci.]. Moscow, 2009. S. 171.
24. Pastor P.D.H., Du X., Fazal S., Davies A.N. Targeting the *CACNA1A* IRES as a treatment for spinocerebellar ataxia type 6. *Cerebellum*. 2018; 17(1): 72–77. DOI: 10.1007/s12311-018-0917-6. PMID: 29374372.
25. Govek E.E., Hatten M.E. Tag-team genetics of spinocerebellar ataxia type 6. *Neuron*. 2019; 102: 707–709. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.04.041. PMID: 31121118.

**Информация об авторах**

*Проскокова Татьяна Николаевна* — д.м.н., проф. каф. неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВПО ДГМУ, Хабаровск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5209-2440>

*И Дмитрий Витальевич* — ассистент каф. неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВПО ДГМУ, Хабаровск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9967-0279>

*Сердюк Наталья Борисовна* — к.м.н., доц. каф. неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВПО ДГМУ, Хабаровск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7359-5752>

*Абрамычева Наталья Юрьевна* — к.б.н., с.н.с. ДНК-лаборатории 5-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9419-1159>

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Information about the authors**

*Tatyana N. Proskokova* — D. Sci. (Med.), Prof., Department of neurology and neurosurgery, Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5209-2440>

*Dmitry V. I* — assistant, Department of neurology and neurosurgery, Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9967-0279>

*Natal'ya B. Serdyuk* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of neurology and neurosurgery, Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7359-5752>

*Natal'ya Yu. Abramychева* — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, DNA Laboratory, 5th Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9419-1159>

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.