

## СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ

Ф.А. Платонов, Д.Г.Тихонов, В.П. Николаев

## ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ СПИНОЦЕРЕБЕЛЛЯРНОЙ АТАКСИИ 1-го ТИПА И НЕКОТОРЫЕ ЕЕ НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Наследственные мозжечковые атаксии (НМА) представляют собой гетерогенную группу болезней, распространенных во всем мире. До выяснения наследственных форм атаксии и форм с преимущественным поражением мозжечка под «атаксией» обозначалась группа заболеваний с нарушением координации движений.

Термин «атаксия» происходит от греческого слова *ἀταξία* – беспорядок, отсутствие дисциплины, неразбериха; беспорядочность [1]. Ведущий специалист по атаксиям в России известный невролог С.Н. Иллариошкин с соавторами Г.Е. Руденской, И.А. Ивановой-Смоленской, Е.Д. Марковой и С.А. Ключниковым утверждают, что этот термин используется в медицине еще со времен Гиппократов [5]. Термин «атаксия» как иностранное слово, вошедшее в употребление в русский язык, упоминается в словаре А.Д. Михельсона от 1865 г.



Николаус Фридрих (1825–1882 гг.)

Впервые описал наследственную форму атаксии в 1863 г. немецкий невролог и патологоанатом Николаус Фридрих, но в течение долгих лет научное сообщество неврологов не признавало описанную Фридрихом атаксию как самостоятельную нозологическую форму. В 1886 г. была опубликована статья доктора Джадсона Бари в журнале «Brain» с описанием

100 случаев болезни Фридриха под названием «Вклад в изучение симптоматики болезни Фридриха» [8]. Таким образом, окончательное признание наследственной формы атаксии состоялось спустя 4 года после смерти её открывателя.

Своеобразную форму наследственной атаксии с атрофией мозжечка описал ряд исследователей: в 1891 г. немецкий невролог Макс Нонне (1861–1959 гг.), в том же году немецкий врач, впоследствии ставший известным палеоботаником, Пауль Менцель (1864–1927 гг.) и в 1892 г. американский невролог Сэнгер Браун (1852–1928 гг.).

В 1893 г. французский невролог, Пьер Мари, анализируя описанные ранее в литературе случаи атаксии в 4 семьях, обратил внимание на сохранность (оживленность) сухожильных рефлексов, что не укладывалось в классическую атаксию Фридриха. Это обстоятельство, а также отличия в возрасте проявления признаков заболевания и в патоморфологической картине позволили Пьеру Мари выделить эти случаи из атаксии Фридриха в отдельную нозологическую форму и определить область поражения (мозжечок), ответственную за неврологические проявления. Его статья называлась «О мозжечковой наследственной атаксии» [15].

Нозологическая дифференциация для данной группы патологии стала возможной только с появлением генетических методов исследования. Пионером в выявлении генетической связи НМА можно считать Н.Якуга [18], который при исследовании японской семьи, подверженной атаксии, впервые выявил ассоциацию болезни с локусом HLA на шестой паре хромосом. В последующем J.F.Jackson et al. [14], N.E. Morton et al. (1980), H.Zoghbi et al. (1991) также подтвердили ассоциацию системы HLA на шестой хромосоме и одного из типов атаксии, распространенной в Миссисипи.

Клинический полиморфизм и генетическая гетерогенность НМА подтолкнули J.F. Jackson сделать заключение, что форма спиноцеребеллярной атрофии, у которой они обнаружили связь с HLA [14], есть обозначаемая ранее оливопонтocereбеллярная атаксия

первого типа (OPCA1). В дальнейших исследованиях для данного типа атаксии был предложен локусный символ «SCA1» (спиноцеребеллярная атаксия). Исследователи предположили, что доказательство данной связи может играть решающую роль в описании запутанной категории атаксий.

В связи с развитием в 80-х гг. прошлого столетия компьютерной томографии и магнитно-резонансных методов исследования нервной системы были получены новые данные о характере поражений нервной системы. С учетом этих данных английский невролог Анитой Хардинг (1952–1995 гг.) была предложена новая классификация аутосомно-доминантных мозжечковых атаксий [11, 12].



Пьер Мари (1853–1940 гг.)

Но вскоре в изучении патологии произошли кардинальные изменения. С 1990 г. на базе гранта Национального атаксийного фонда (NAF) США ученые Гарри Опп и Худа Зогби с группой исследователей начали специальные исследования по локализации и выделению гена *spinocerebellar ataxia 1* (SCA1). В 1993 г. исследовательские работы завершились, был выделен ген, ответственный за SCA1. Результаты работ Гарри Опп и Худы Зогби и физическое картирование локуса SCA1, проведенное Banfi S. et al. [13] показали, что основной дефект при спиноцеребеллярной атаксии 1 типа заключается в экспансии тринуклеотидных CAG-повторов. Методом секвенирования была найдена структура этого аллеля, представляющая собой «цепочку», состоящую из повторяющихся тринуклеотидов CAG в виде: CAG...CAG-CAT-CAG...CAG или CAG...CAG-CATCAGCAT-CAG...CAG. Все

**ПЛАТОНОВ Федор Алексеевич** – д.м.н., директор НИИ здоровья СВФУ; **ТИХОНОВ Дмитрий Гаврильевич** – д.м.н., проф., гл. н.с. НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН [tikhonov.dmitri@yandex.ru](mailto:tikhonov.dmitri@yandex.ru); **НИКОЛАЕВ Валериан Парфеньевич** – д.м.н., гл. н.с. НИИ здоровья СВФУ.



Худа И. Зогби (1955 г.р.)

нормальные аллели имели разрыв CAG-повторов в виде триплета CAT (цитозин-аденин-тимин) или цепочки CAT-CAG-CAT и сохраняли стабильность при наследовании. Характер мутации проявляется в исчезновении тринуклеотида CAT в цепочке CAG-повторов и увеличении количества тринуклеотидов CAG. Причем если у нормальных аллелей число CAG-повторов колеблется от 19 до 36, то у больных с формой доминантной атаксии – от 43 до 81.

Следует отметить, что Национальный атаксийный фонд США был учрежден в 1957 г. врачом неврологом Джоном Шутом (1920-1972 гг.), его братом Генри Шутом и их единомышленниками, для того, чтобы больным атаксией предоставить бесплатные экспертизы, генетическое консультирование и помощь в понимании генетических рисков. Джон Шут был неврологом и был болен атаксией. В 1951 г. он написал статью об атаксии, где отметил, что наследственной формой атаксии уже заболели 45 членов его семьи [17]. В 1970 г. их было уже 59 чел. После расшифровки гена атаксии в настоящее время в многочисленной семье Шутов остались два человека носителя мутантного гена и после них семья Шутов освободится окончательно от атаксии, впервые возникшей в их роду еще у предков, приехавших в США из Голландии в 1866 г.

Научные исследования SCA1 в Якутии начались в 70-х гг. 20 в. группой исследователей во главе с доктором медицинских наук, старшим научным сотрудником Московского института полиомиелита и вирусных энцефалитов РАМН Львом Гольдфарбом.

Изучение НМА в Якутии имеет свою образную историю. В начале второй половины 20 в. среди жителей бассейна среднего течения р. Вилюй было обнаружено неизвестное науке поражение центральной нервной системы, обозначенное собственным названием «вилюйский энцефаломиелит» (ВЭМ) [7]. В последующем ВЭМ стали диагностировать и в других регионах

Якутии. Эпидемиологические исследования ВЭМ выявили отдельные географические очаги его распространения. Клинические проявления ВЭМ характеризовались весьма широким полиморфизмом. Заболевание встречалось в разных возрастных интервалах, имело разнообразие неврологической и психопатологической симптоматики. Клинические классификации ВЭМ, предлагаемые исследователями, включали в себя множество вполне определенных синдромов поражения ЦНС. Неврологическая дифференциальная диагностика ВЭМ, получившая развитие в трудах П.А. Петрова, А.И. Владимирцева, Г.Л. Зубри, Л. Гольдфарба и др. ученых и клиницистов в 1950-1970 гг., привела к выделению группы больных, схожих по клинике с больными вилюйским энцефаломиелитом, отличавшихся, однако, от последних семейным характером пораженности. Так впервые в Якутии одновременно для большой группы больных была диагностирована «наследственная мозжечковая атаксия типа Пьера Мари». Об этом в 1972 г. было доложено в трудах Института полиомиелита и вирусных энцефалитов. Статья коллектива авторов «Дифференциальная диагностика вилюйского энцефаломиелита ...» [2] положила начало исследованиям НМА клинко-генеалогического характера, результаты которых были отражены в нескольких последующих статьях. В 1975 г. Г.Л. Зубри, Л.Г. Гольдфарб и др. впервые в литературе опубликовали сведения о причинах НМА в якутской популяции и о клинических проявлениях и патоморфологии НМА [3]. В 1989 г. в статье Л.Г. Гольдфарба, М.П. Чумакова, П.А. Петрова и др. «Оливопонтocerebellарная атаксия в большой якутской семье в Восточной Сибири» подведены итоги исследований по клинической дифференциации и распространенности НМА в Якутии за 1970-1985 гг. [16].

Комплексное изучение наследственной мозжечковой атаксии в Якутии было начато в 1992 г. в ходе реализации научной программы «Биология вилюйского энцефаломиелита». Молекулярно-генетические исследования НМА проводились в рамках науч-



Гарри Т. Опп (1939 г.р.)

ного проекта «Идентификация генов и генетических механизмов, вызывающих наследственные неврологические заболевания», разрабатываемого Отделом нейрогенетики Национального Института нервных болезней (NINDS/NIH) США. Якутскими учеными было установлено, что в Якутии имеется крупнейший в мире очаг накопления мутации гена SCA1.

Успешная реализация Программы, расшифровка гена SCA1 в 1993 г. позволили идентифицировать наследственную мозжечковую атаксию, распространенную в якутской популяции, как spinocerebellar ataxia type 1. В исследованиях была продемонстрирована аллельная ассоциация заболевания с полиморфизмом локусов, известных как фланкирующие локус SCA1 на 6р. Ассоциация была абсолютной в случае микросателлита D6S274, тогда как задействие аллеля D6S89 наблюдалось лишь в 2 семьях, предполагая историческую рекомбинацию между полиморфным локусом D6S89 и геном болезни. Они происходили из различных ветвей в пределах родос-



Д.м.н. Л. Гольдфарб (США), д.м.н. Ф.А. Платонов, доктор медицины Г. Липтон (США) проводят неврологический осмотр больного с дегенеративным заболеванием мозга в Институте здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова в г. Якутске





MRT-изображение головного мозга и мозжечка без патологии

ловной якутской популяции – одна семья из северной, другая из юго-западной, и это указывало на давность распространения заболевания.

При SCA1 происходят необратимые изменения в области мозжечка и моста мозга. Как давно возникла нейродегенеративная мозжечковая атаксия среди якутской популяции – неизвестно. Судя по наличию якутских слов, обозначающих симптомы хронических нейродегенеративных заболеваний мозга (боккорор, босхоннуур, туһэһэйт, салба), а также наличие народной традиции запрета брака между родственниками и кровосмешения, наследственные заболевания среди якутской популяции были известны давно. ....

Нами совместно с зарубежными коллегами установлено, что якутская мутация в гене SCA1 возникла в гаплотипе, отличном от гаплотипа популяций монголов, китайцев и америндов [6]. Проводился также расчет предполагаемого времени распространения мутации в гене SCA1 среди предков якутов. При этом, согласно формуле, предложенной М. Slatkin [19], число поколений, прошедших от предка, внесшего мутацию, было 36.6, и если длину поколения принять за 25-30, мутация гена SCA1 появилась 915-1110 лет назад, т.е. в 894-1089 гг. н.э. Это был период раннего средневековья в Европе, в России – время от княжения великого киевского князя Олега до основания Рязани, в Азии – это начало киданьского государства и его распада (907-1125 гг.), на территории Якутии – археологический период среднего железного века. Другую трактовку появления мутации SCA1 в якутской популяции дает И.П. Гурьев из ЯНИИСХа [10]. По его расчетам, эта мутация появилась примерно 60-70 поколений назад (1500-1750 лет назад). Автор пишет, что исторически

появление этого гаплотипа совпало с периодом, когда саками была завоевана Восточная и Центральная Азии. Поэтому он предполагает, что основателем мутации был сак. 1500-1750 лет назад – это, примерно, 254-504 гг. н.э., на территории Якутии – археологический период раннего железного века.

Возможна ли элиминация мутации среди якутской популяции? По результатам компьютерного моделирования генетиков, для элиминации мутации в якутской популяции за счет сокращения продолжительности жизни больных и снижения у них уровня рождаемости понадобится около 1290 лет. При оказании медико-генетической помощи населению, в результате которой рождаются только потомки без мутации в гене SCA1, в объеме 1% от числа носителей мутантного аллеля на момент 2000 года, этот период сокращается до 180 лет [4].

Задача первичной и вторичной профилактики SCA1 среди якутской популяции представляет серьезную проблему современной Якутии. Пример семьи Шутов из США показывает, что эта семья за 20 лет фактически подошла ко времени освобождения от этой болезни. Другой пример – фактического искоренения вилюйского энцефаломиелита на территории Якутии, благодаря реализации с 1992 г. научной программы «Биология вилюйского энцефаломиелита», утвержденной первым Президентом Республики Саха (Якутия) М.Е.Николаевым, – диктует необходимость принятия соответствующей президентской программы по реальной первичной профилактике спиноцереbellарной атаксии 1 типа, что позволит снизить груз наследственной патологии в регионе, улучшить качество жизни населения республики, а также увеличить показатели средней продолжительности жизни на Севере.

## Литература

- Дворецкий И.Х. Древнегреческо-русский словарь / И.Х. Дворецкий. – М., 1958, т.1. – С.256.
- Dvovreski I.H. Ancient Greek-Russian dictionary / I.H. Dvovreski. – М., 1958, Vol 1. – p. 256.
- Дифференциальная диагностика вилюйского энцефаломиелита: Изучение наследственной мозжечковой атаксии в Якутии / Г.Л. Зубри, Л.Г. Гольдфарб, П.А. Петров [и др.] // Актуальные проблемы вирусологии и профилактики вирусных заболеваний. – АМН СССР, 1972. – С.201-210.
- Differential diagnosis of Viliuiski encephalomyelitis: study of hereditary cerebellar ataxia in Yakutia / G.L. Zoubri, L.G. Goldfarb, P.A. Petrov [et al.] // Actual problems of virology and preventing viral disease. – Academy of Medical Sciences, 1972. – p.201-210.
- Зубри Г.Л. Наследственная мозжечковая атаксия в Якутии / Г.Л. Зубри, Л.Г. Гольдфарб, А.П. Савинов, М.Н. Коротов // Первая Всесоюзная конференция по медицинской генетике: тезисы. – М., СССР АМН, 1975. – С.60-62.
- Zoubri G.L. Hereditary cerebellar ataxia in Yakutia / G.L. Zoubri, L.G. Goldfarb, A.P. Savinov, M.N. Korotov // First All-Union Conference on Medical Genetics: abstracts. – М., USSR Academy of Medical Sciences. – 1975. – P.60-62.
- Конева Л.А. Прогнозирование распространения спиноцереbellарной атаксии I типа в смоделированных якутских популяциях / Л.А. Конева, А.В. Конева, А.Н. Кучер // Якутский медицинский журнал. – 2009. – №2. – С. 42-45.
- Koneva L.A. Spinocerebellar ataxia type I prediction in the modelled Yakut populations / L.A. Koneva, A.V. Konev, A.N. Kucher // Yakut Medical Journal. – 2009, № 2. – p. 42-45.
- Наследственные атаксии и параличи / С.Н. Иллариошкин, Г.Е. Руденская, И.А. Иванова-Смоленская [и др.]. – М.: МЕДпресс\_информ, 2006. – 416 с.
- Hereditary ataxias and paraplegias / S.N. Illarioshkin, G.E. Rudenskaya, I.A. Ivanova-Smolenskaya [et al.]. – М.: MEDpress\_inform, 2006. – 416 p.
- Осаковский В.Л. К вопросу происхождения SCA1-мутации в якутской популяции / В.Л. Осаковский, Л.Г. Гольдфарб, Ф.А. Платонов // Бюл. СО РАМН. – 2004. – № 1. – С. 103-104.
- Osakovski V.L. On the question of the origin of SCA1-mutations in the Yakut population / V.L. Osakovski, L.G. Goldfarb, F.A. Platonov // Bulletin SB RAMS. – 2004. – № 1. – p. 103-104.
- Петров П.А. Вилюйский энцефалит / П.А. Петров. – Новосибирск: Наука, 1987. – 134 с.
- Petrov P.A. Viliuiski encephalitis / P.A. Petrov. – Novosibirsk: Nauka, 1987. – 134 p.
- Bury J.S. A contribution to the symptomatology of Friedreich's disease / J.S. Bury // Brain. – 1886;9:145-77.
- Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1 / H.T. Orr, M.Y. Chung, S. Banfi [et al.] // Nat Genet. – 1993; 4: 221-6.
- Gouriev I.P. Genetic Archeological Perspective on the Origin of Yakuts / I.P. Gouriev // Genetika. – 2004, v 40(4). – P. 560-564.
- Harding A.E. The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias: a study of 11 families, including descendants of the «Drew family of Walworth» / A.E. Harding // Brain. – 1982, 105 : 1.
- Harding A.E. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias / A.E. Harding // Lancet. – 1983; 1: 1151-5.
- Identification and characterization of the gene causing type 1 spino-cerebellar ataxia / S. Banfi, A. Servadio, M-Y. Chung [et al.] // Nature genet. – 1994. – #7. – P.513-520.
- Jackson J. Spinocerebellar ataxia and HLA linkage: risk prediction by HLA typing / J. Jackson, R. Currier, P. Terasaki, N. Morton // N. Engl. J. Med. – 1977; 296:1138-4.
- Marie P. Sur l'hérédité-ataxie cérébelleuse. Clinique des maladies nerveuses / P. Marie // La semaine médicale. – Paris, 1893. – 13: 444-447.
- Olivo-pontocerebellar ataxia in a large Yakut kinship in eastern Siberia / L.G. Goldfarb, M.P. Chumakov, P.A. Petrov [et al.] // Neurology. – 1989;9:1527-4.
- Schut J.W. Hereditary Ataxia A Survey of Certain Clinical, Pathologic and Genetic Features with Linkage Data on Five Additional Hereditary Factors / J.W. Schut // The American Journal Human Genetics. – 1951, Vol.3, No.2. – 93-110.
- Yakura H. Hereditary ataxia and HLA genotypes / H. Yakura, A. Wakisaka, S. Fujimoto, K. Itakura // N. Engl. J. Med. – 1974; 291:154-12.
- Slatkin M. Estimating allele age / M. Slatkin, B. Rannala // Annu Rev Genomics Hum Genet. – 2000; 1: 225-249.