

С.К. Кононова

DOI 10.25789/YMJ.2025.92.24

УДК 616-009.26

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫХ СПИНОЦЕРЕБЕЛЛЯРНЫХ АТАКСИЙ

Статья посвящена вопросам перспектив лечения нейродегенеративных болезней с динамическими мутациями по данным опубликованных исследований поиска подходов к терапии спиноцеребеллярных атаксий. Хотя эти заболевания неизлечимы, результаты исследований показывают, что некоторые лекарства и физиотерапия могут облегчить симптомы мозжечковой атаксии. Благодаря прогрессу в изучении спиноцеребеллярных атаксий, достигнутому в последние годы, есть большие надежды на то, что можно будет разработать методы генной терапии, которые замедлят прогрессирование заболевания или даже остановят его развитие.

Ключевые слова: спиноцеребеллярная атаксия, динамические мутации, лечение, генотерапия, физиотерапия

The article is devoted to the prospects for the treatment of neurodegenerative diseases with dynamic mutations based on published studies of the search for approaches to the treatment of spinocerebellar ataxia. Although these diseases are incurable, research results show that certain medications and physical therapy can alleviate the symptoms of cerebellar ataxia. Due to the progress made in the study of spinocerebellar ataxia in recent years, there are high hopes that it will be possible to develop gene therapy methods that will slow down the progression of the disease or even stop its development.

Keywords: spinocerebellar ataxia, dynamic mutations, treatment, gene therapy, physiotherapy

Для цитирования: Кононова С.К. Подходы к лечению аутосомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксий. Якутский медицинский журнал. 2025; 92(4): 113-117. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.92.24>

Введение. Autosomal dominant spinocerebellar ataxia (ADSCA) представляют собой большую гетерогенную группу наследственных атаксий, в настоящее время включающих около 40 типов, различающихся гено-фенотипическими проявлениями [18, 55]. ADSCA нумеруются в хронологическом порядке по мере обнаружения генов, ответственных за заболевание, например, SCA47 недавно описан Gennarino V. et al., 2018 [5,30]. Наиболее изученными являются SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA17. Известно, что в некоторых мировых популяциях произошло накопление определенных форм ADSCA: SCA1 в якутской популяции [3,31,63]; SCA2 в индийской [56]; SCA3 в португальской, бразильской и китайской популяциях [27].

Характерными клиническими признаками ADSCA являются медленно / быстро прогрессирующие дизартрия, глазодвигательные нарушения и атаксия походки, нарушения координации движений. Нейродегенерации подвергаются мозжечок, ствол головного мозга и спинной мозг [1].

Общим признаком всех подтипов ADSCA (табл.1) является наличие нестабильной (динамической) мутации,

которая вызывается расширением CAG-повторов в кодирующей области гена, что приводит к образованию полиглутаминового тракта (polyQ) в кодируемом белке [43,55]. Существует зависимость возраста проявления и тяжести неврологических симптомов от размера экспансии polyQ-повторов [45]. Расширенный полиглутаминовый участок является причиной синтеза неправильно свернутого, склонного к слипанию белка, который в конечной стадии агрегации нарушает процессы регуляции экспрессии генов на уровне транскрипции и приводит к нарушению гомеостаза нервной клетки [26].

Республика Саха (Якутия) является регионом с наибольшим накоплением аутосомно-доминантной атаксии 1 типа (SCA1). Ранее были проведены эпидемиологические, популяционные, молекулярно-генетические и биоэтические исследования данного социально значимого нейродегенеративного заболевания (НДЗ) [3,31,63].

Известно, что в настоящее время нет ни одного метода лечения наследственных нейродегенеративных заболеваний с полиглутаминовыми мутациями, однако необходимо обсудить направления по достижению цели улучшения состояния больных.

В настоящее время существует три основных подхода к терапии ADSCA:

1) симптоматическое лечение с применением известных фармацевтических препаратов [18, 38];

2) генные методы или геноредактированные продукты для снижения токсических последствий полиглутаминовых мутаций [22,27,43];

3) нейрореабилитация [14].

Большинство исследований, связанных с патогенезом SCA, выполняются с применением популяций трансгенных мышей со сверхэкспрессией мутантного и нормального (в качестве контроля) трансгенов [6]. Кроме того, исследования проводятся непосредственно в клетках Пуркинье у мышей с нокаутированными генами и вставками с помощью генетических векторов больших отрезков человеческого гена с расширенной полиглутаминовой последовательностью и регуляторными элементами [6,32,43].

Исследования по применению некоторых фармакологических препаратов в терапии ADSCA. Основными нарушениями в клетках мозжечка (астроцитах глии Бергмана, клетках Пуркинье), на которые направлена терапевтическая стратегия, являются:

- нарушения экспрессии и функции ионных каналов и рецепторов [32];

- эксайтотоксичность, при которой избыточное накопление глутамата во внеклеточном пространстве (синаптической щели), вызывает токсичный эффект на нейрон [2,33];

- снижение уровня калий-кальциевых каналов в клетках Пуркинье [19].

В исследованиях препарата 3,5-диметил-адамантан-1-амин (ме-

Таблица 1

Различные АДСЦА заболевания с полиглутаминовыми мутациями [30]

Название	Ген	Локус	Белок	Повторы	Количество повторов нормальных аллелей	Количество повторов промежуточных аллелей	Количество повторов патологических аллелей
SCA1	<i>ATXN1</i>	6p22.3	Ataxin-1	(CAG) _n (CAT) _n (CAG) _n	6-35	36-38	39-91
SCA2	<i>ATXN2</i>	12q24.12	Ataxin-2	[CAG _n CAA(CAG) _n] _n	14-31	32	33-500
SCA3	<i>ATXN3</i>	14q32.12	Ataxin-3	CAG2 CAA AAG CAA (CAG) _n	11-44	45-59	60-87
SCA6	<i>CACNA1A</i>	19p13.13	CACNA1A	(CAG)n	4-18	19	20-33
SCA7	<i>ATXN7</i>	3p14.1	Ataxin-7	(CAG)n	4-19	28-33	34-460
SCA17	<i>TBP</i>	6q27	TBP	[(CAG)n (CAA)n (CAG)n]	25-40	-	41-66

Примечание. (CAG)_n - цитозин-аденин-гуанин-повторы; CAT - цитозин-аденин-тимин-прерывающий кодон; CAA- цитозин-аденин-аденин-прерывающие кодоны; AAG -аденин-аденин-гуанин-прерывающий кодон.

мантин) на возможный нейропротекторный эффект и синаптическую пластичность при длительном применении мемантина опытными мышами модельной линии SCA1 Белозор и др. показали, что мемантин усиливает экспрессию белков-транспортеров аминокислот и тем самым уменьшает обратный захват глутамата и усиливает сигнализацию внутри клеток Пуркинье. Утверждается, что мемантин уменьшает анатомические признаки нейродегенерации у мышей SCA1 и частично устраняет атаксический фенотип, одновременно он также влияет на пластичность мозжечка и нарушает двигательное обучение. Однако в дальнейшем авторы предполагают, что клиническое применение мемантиня при SCA1 может быть затруднено из-за подавления им пластичности коры мозжечка [2,38,46].

Kalla R & Strupp M. в своих недавних исследованиях показали перспективность получения нейропротекторного эффекта при лечении SCA1 препаратом 4-аминопиридинина. У мышиных моделей SCA1 нарушалась двигательная активность из-за снижения электрической активности (частоты разрядов) в клетках Пуркинье, их дисфункции и атрофии. Неселективная блокада потенциал-зависимых калиевых каналов с помощью аминопиридинина усиливала возбудимость клеток Пуркинье, частично защищала от атрофии клеток и улучшала двигательное поведение животных [8,36].

В течение последних десяти лет интенсивно исследуют и проводят клинические испытания аминокислоты ацетил-DL-лейцина в симптоматической терапии разных типов SCA. Ацетил-DL-лейцин регулирует мембранный потенциал клеток Пуркинье, взаимодействуя с фосфолипидами

мембран. В серии клинических испытаний у разных исследовательских групп модифицированный ацетил-DL-лейцин улучшал состояние атаксии и дизартрии у пациентов с SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 [54,64,65].

Изучение механизмов аутофагии в клетке, при которой избыточные или поврежденные белки, структуры органелл расщепляются ферментами и удаляются из клетки, может стать новым подходом к терапии ADSCA. Показано, что усиление аутофагии в клетках мышиных моделей снижало нейродегенерацию и облегчало течение болезни SCA3 [10,41]. Например, при SCA3 чрезмерная длина полиглутаминового повтора приводит к неправильному сворачиванию белка ataxin-3 и образованию агрегатов, приводящих к нарушению клеточных процессов, клеточную токсичность и дегенерацию [42,60]. Данный белок является токсичным, одним из основных путей деградации неправильно свернутых белков является аутофагия [42]. Burnett et al. предполагает, что ключевую роль в развитии нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся неправильным сворачиванием и агрегацией белков, играет убиквитин-протеасомный путь, где белок ataxin-3 участвует в убиквитин-протеасомном пути [13]. Деубиквитинирующий активный ataxin-3 широко экспрессируется в головном мозге. Домен polyQ атаксина3 связывается с белком беклином -1 (BECN1), который инициирует аутофагию [42,44].

Клеточные системы репарации и производство энергии в митохондриях начинают активно работать при дефиците калорий. Недостаток пищи включает защитные системы организма и активирует аутофагию. Полезные эффекты голодания, исследованные

на мышах, предстоит подтвердить на пациентах с НДЗ [59,60]. Существует известный белок сиртуин1 (SIRT1), индуцирующий аутофагию и подавляющий нейровоспаление. В исследовании Zhu L et al. показано, что биологически активная добавка ресвератрол через активацию сиртуина 1 влияет на основные механизмы нейродегенерации. В результате активации SIRT1 ресвератролом уменьшается окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, агрегация белков, улучшается выживаемость и функция нейронов, нейровоспаление [35].

Широко распространенное и известное вещество с химическим названием 1,3,7-триметилпурин-2,6-дион (кофеин) в последнее время изучается как эффективный протективный препарат некоторых нейродегенеративных расстройств. Кофеин – неселективный антагонист аденоzinовых рецепторов (A_{2A}). Эти рецепторы участвуют в синаптической жизнеспособности, нейровоспалении и апоптозе нейронов. Инактивация A_{2A} -рецепторов уменьшает нейродегенерацию, что позволяет рассматривать данное вещество как потенциальный способ терапии НДЗ [11, 47].

Потенциальные методы генной терапии нейродегенеративных заболеваний. Стратегии генной терапии развиваются в нескольких направлениях:

- регулирование экспрессии генов с использованием РНК-интерференции при помощи коротких интерферирующих РНК, коротких шпилечных РНК и микроРНК, для воздействия на молекулы мРНК и её деградации. Подавление активности гена (сайлесинг) происходит с помощью многокомпонентного нуклеопротеинового комплекса [29,53];

- применение методов таргетной терапии, основанных на применении антисмысловых олигонуклеотидов (ASO) [58];

- редактирование генов с помощью CRISPR/Cas9 (клusterный короткий палиндромный повтор с регулярным чередованием /ассоциированная нуклеаза 9) [22].

В табл. 2 представлены результаты методов генной терапии для некоторых типов спиноцеребеллярных атаксий. Как правило, они находятся на стадии исследований на генномодифицированных организмах и не доведены до стадии клинических испытаний. Широкое применение разных регуляторных микроРНК обусловлено их универсальностью и способностью к индуцированию или ингибированию экспрессии генов (транскрипции, трансляции, процессингу и т.д.) [4,7,25,37,50]. Целью генной терапии при SCA является ингибирование или удаление удлиненного участка гена, кодирующего токсичный белок. Исследования на животных показали обнадеживающие результаты: снижение уровней токсичных белков, уменьшение дегенерации клеток мозжечка, облегчение двигательного дефицита и общее улучшение показателей невропатологии [4,7,25,37,50].

Система CRISPR-Cas9 была обнаружена и получена из *Streptococcus pneumoniae* как адаптивная иммунная система бактерий для защиты от вирусов, при этом CRISPR и управляемые РНК белки Cas работают вместе [9]. Как оказалось, данная система очень

удобна не только для различных исследовательских модификаций генома, но и для генной терапии путем избирательного воздействия на геном эукариотических клеток [39]. Доставка компонентов CRISPR-Cas9 в клетки-мишени происходит в виде рибонуклеопротеина, состоящего из белка Cas9 и sgРНК – однонаправленной РНК [9,21,39].

Случай удаления кодирующей поли-Q области с помощью метода генного редактирования CRISPR/Cas9 был описан Ouyang S et al. Впервые авторами этой работы были представлены предварительные данные для редактирования гена CRISPR/Cas9 для SCA3 в гене ATXN3 и показали возможность использования пары однонаправленных РНК для удаления расширенной полиглутаминовой области гена [22].

В исследовании He et al. в индуцированных плюрипотентных стволовых клетках (ИПСК), вызванных спиноцеребеллярной атаксией 3-го типа, полученных от пациентов с использованием парных однонаправленных РНК и стратегии гомологичной рекомбинации, удалось эффективно репарировать 74 экспансии CAG в экзоне 10 ATXN3, приводя к специальному и эффективному подавлению экспрессии мутантного белка атаксин-3 [23]. Применив технологию CRISPR/Cas9 с использованием гомологичной рекомбинации, Song et al. разработали эффективные подходы к одноэтапной генетической коррекции SCA3-ИПСК пациентов с SCA3. Позже они продви-

нули свои исследования, разработав модели заболевания SCA3 в конкретных нейронах, дифференцированных в соответствии с областью мозжечка и характеристиками, специфичными для конкретного заболевания [24]. Исследование Rappadà et al. позволило разработать и подтвердить терапевтический подход с использованием CRISPR/Cas9 для фибробластов, полученных от пациентов с SCA1. Этот метод с использованием sgRNA/Cas9 эффективно снизил выработку как здорового, так и мутированного белка ATXN1 [52].

Нейрореабилитация как вспомогательный способ терапии при SCA. По предположениям ученых, занимающихся клиническими исследованиями в области нейродегенеративных болезней, изменения в мозжечке связаны со значительными трудностями когнитивного и аффективного дефицита у пациентов с ADSCA в результате дегенерации мозжечка и его связей [17,61,62].

В статье Antal подробно описан метод неинвазивной стимуляции мозга для изучения работы мозга у здоровых людей и возможности с помощью этого метода улучшения когнитивных процессов [40]. Такие методы, как транскраниальная магнитная стимуляция (TMS) и транскраниальная стимуляция постоянным током (tDCS), используются для ускорения нейропсихологической или психиатрической реабилитации за счет модуляции нейропластичности. В протоколах ТМС катушка, расположенная над кожей

Таблица 2

Примеры генной терапии для некоторых SCA [30]

Заболевание	Механизм	Модельная система	Эффект
SCA1	Искусственная микроРНК, содержащая si RNA	Мыши SCA1 K1	Улучшение показателей невропатологии и снижение уровня белка ATXN 1 на 58-72% [50]
SCA2	АОН: снижение уровня белка атаксина-2	Мыши ATXN2, BAC-Q72 SCA2	Снижение уровня белка ATXN2 в клетках Пуркинье головного мозга мышей на 75% и значительное улучшение двигательного фенотипа [7]
SCA3	shRNA: аллель-специфическая понижающая регуляция	Крысы SCA3	Уменьшение невропатологических отклонений [4]
SCA6	МикроРНК: miRNA-3191-5p	Мыши SCA6 K1	Облегчение двигательного дефицита и дегенерации клеток Пуркинье [37]
SCA7	МикроРНК: miRNA-124	Клетки N2A и мыши SCA7	Снижение уровня белка ATXN7 на 80% [25]
SCA3	Генное редактирование CRISPR/Cas9	Нейроны, полученные из ИПСК, специфичных для конкретного пациента	Успешное удаление кодирующей полиQ области [22]

Примечание. АОН – антисмыловый олигонуклеотид; ИПСК – иммуноплюропатентные стволовые клетки; mi RNA – короткая РНК; si RNA – короткая интерферирующая РНК; sh RNA – короткая шпилечная РНК.

головы, подаёт кратковременный ток высокой амплитуды и генерирует магнитный импульс, который вызывает кратковременный электрический ток на поверхности мозга под катушкой. При достаточной интенсивности один импульс ТМС вызывает высокосинхронизированные потенциалы действия в целевой области (рисунок). Десять или более минут могут привести к модулирующим эффектам, которые продлевают период стимуляции на многие минуты или часы, при этом более выраженные поведенческие эффекты обнаруживаются сразу после окончания стимуляции [51].

изучения влияния транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) на пациентах с СКА [15].

Целью исследования группы Maas et al. было выяснить, уменьшает ли двухнедельный режим ежедневных сеансов мозжечковой tDCS атаксию и тяжесть немоторных симптомов и изменяет ли мозжечково-М1-связь у лиц со спиноцеребеллярной атаксией 3-го типа (SCA3). Изменение показателя по шкале оценки и ранжирования атаксии (SARA) через две недели авторами было определено как первичная конечная точка. После последнего сеанса стимуляции в обеих группах

и клинические обследования, а также структурная магнитно-резонансная томография. Основные результаты были следующими. Во-первых, тренировка улучшила показатели равновесия у пациентов с поражением мозжечка. Во-вторых, в отличие от контрольной группы, у пациентов после тренировки значительно увеличился объём серого вещества в дорсальной премоторной коре. В-третьих, в мозжечке наблюдалось связанное с тренировками увеличение объёма серого вещества, которое было более выраженным у контрольной группы, чем у пациентов [12].

В недавних исследованиях представлены доказательства того, что интенсивные двигательные тренировки могут быть эффективны при дегенеративной атаксии: пациентам с атаксией полезны координационные тренировки, которые могут быть основаны либо на физиотерапии, либо на игровых упражнениях; улучшения происходят не из-за неспецифических изменений, а из-за восстановления специфических для атаксии нарушений; сохранение тренировочного эффекта зависит от непрерывности тренировок; даже пациенты с прогрессирующей нейродегенерацией получают пользу от этих методов лечения. В данном исследовании утверждалось, что интенсивные аэробные тренировки безопасны для людей с мозжечковой атаксией, наблюдалась высокая вовлеченность больных и приверженность тренировкам. Домашние аэробные тренировки людей с мозжечковой атаксией могут быть более эффективными в борьбе с атаксией, чем тренировки на баланс, так как аэробные тренировки, по мнению Synofzik, могут вызывать нейропластические изменения в дегенерирующем мозжечке [28,34,49,57].

Заключение. В настоящее время происходит интенсивный рост исследований по генотерапии ADSCA. Исследования на животных показали обнадеживающие результаты: снижение уровней токсичных белков, уменьшение дегенерации клеток мозжечка, облегчение двигательного дефицита и общее улучшение показателей невропатологии.

С одной стороны, данные заболевания неизлечимы, но в то же время исследования показывают, что известные фармацевтические препараты, биологически активные добавки, транскраниальная нейромодуляция, ЛФК являются альтернативными вариантами лечения и могут облегчить симптомы атаксии.



Схема транскраниальной магнитной стимуляции

Некоторые данные указывают на эффективность ТМС в лечении основных симптомов и когнитивных функций при различных неврологических и нейропсихиатрических расстройствах, а также в улучшении поведенческого и социально-аффективного дефицита [16, 30].

В исследованиях Farzan F et al. приводятся доказательства эффективности стимуляции мозжечка в качестве стратегии лечения дегенеративной атаксии мозжечка. Наблюденные улучшения в физической функции, кинематике походки и согласованном сокращении мышц, а также взаимодействие мозжечка и коры головного мозга являлись достаточно убедительными. Однако авторы указали, что в данном тематическом исследовании не было ни контрольных участников, ни контрольных условий. Они подчеркнули, что необходимы дальнейшие контролируемые исследования для

авторы наблюдали значительные краткосрочные улучшения в нескольких двигательных, когнитивных функциях и показателях, о которых сообщали пациенты, но не выявили эффекта от лечения в пользу настоящей транскраниальной стимуляции постоянным током. У некоторых пациентов из группы вмешательства наблюдалось устойчивое снижение показателя SARA в течение шести или даже двенадцати месяцев, что указывает на индивидуальную вариативность реакции на лечение [16].

Основным вспомогательным способом нейрореабилитации пациентов с мозжечковой атаксией является лечебная физкультура (ЛФК), поэтому более внимательно стали изучать механизмы, с помощью которых аэробные тренировки и упражнения на баланс улучшают симптомы мозжечковой атаксии.

В исследовании Birciu до и после тренировки проводились постураль-

Благодаря прогрессу в изучении спиноцеребеллярных атаксий, достигнутому в последние годы, есть большие надежды на то, что можно будет разработать терапию, которая замедлит прогрессирование заболевания или даже остановит его развитие.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. Спб: Специальная литература, 1997. 278 с.
- Gorbunova V.N., Baranov V.S. Introduction to molecular diagnostics and gene therapy of hereditary diseases // St. Petersburg: "Special literature", 1997. 278s.
- 3,5-Диметил-адамантан-1-амин восстанавливает кратковременную синаптическую пластичность посредством изменения функции транспортёров возбуждающих аминокислот у модельных мышей со спиноцеребеллярной атаксией 1 типа / О.С. Белозор, А.А. Васильев, А.Г. Милейко [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2024, Т.18. №1. С.63–71. DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2024.1.7>
- 3,5-Dimethyl-adamantane-1-amine restores short-term synaptic plasticity by changing the function of excitatory amino acid transporters in model mice with type 1 spinocerebellar ataxia / O.S. Belozor, A.A. Vasiliev, A.G. Mileyko [et al.] // Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2024, V. 18. N 1. P.63-71. DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2024.1.7>
- Кононова С.К. Внедрение генетических технологий в практическое здравоохранение Якутии на примере спиноцеребеллярной атаксии 1 типа в контексте трансляционной медицины // Якутский медицинский журнал. 2022. № 3 (79). С. 103-107.
- Kononova S.K. The introduction of genetic technologies into practical healthcare in Yakutia on the example of type 1 spinocerebellar ataxia in the context of translational medicine // Yakut Medical Journal. 2022;T.3.N79. P. 103-107.
- Allele-specific RNA silencing of mutant ataxin-3 mediates neuroprotection in a rat model of Machado-Joseph disease / S. Alves, I. Nascimento-Ferreira, G. Auregan [et al.] // PLoS One. 2008; 3(10): e3341. doi: 10.1371/journal.pone.0003341.
5. A Mild PUM1 Mutation Is Associated with Adult-Onset Ataxia, whereas Haploinsufficiency Causes Developmental Delay and Seizures / V.A. Gennarino, E.E. Palmer, L.M. McDonell [et al.] // Cell. 2018 Feb 22;172(5):924-936.e11. doi: 10.1016/j.cell.2018.02.006.
6. A new humanized ataxin-3 knock-in mouse model combines the genetic features, pathogenesis of neurons and glia and late disease onset of SCA3/MJD / P.M. Switonski, W.J. Szlachcic, W.J. Krzyzosiak [et al.] // Neurobiol Dis. 2015;73:174-88. doi: 10.1016/j.nbd.2014.09.020.
7. Antisense oligonucleotide therapy for spinocerebellar ataxia type 2 / D.R. Scoles, P. Meera, M.D. Schneider [et al.] // Nature. 2017;544(7650):362-366. doi: 10.1038/nature22044.
8. Aminopyridines correct early dysfunction and delay neurodegeneration in a mouse model of spinocerebellar ataxia type 1 / R. Hourez, L. Servais, D. Orduz [et al.] // J Neurosci. 2011; 31(33):11795-807. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0905-11.2011.
9. A putative RNA-interference-based immune system in prokaryotes: computational analysis of the predicted enzymatic machinery, functional analogies with eukaryotic RNAi, and hypothetical mechanisms of action / K.S. Makarova, N.V. Grishin, S.A. Shabalina [et al.] // Biol Direct. 2006;1(1):1-26. doi: 10.1186/1745-6150-1-7.
10. Autophagy, aging, and age-related neurodegeneration / J.E. Palmer, N. Wilson, S.M. Son [et al.] // Neuron. 2025;113(1):29-48. doi: 10.1016/j.neuron.2024.09.015.
11. A(2A) Adenosine Receptor Antagonists in Neurodegenerative Diseases / M. Pohanka, P.A. Borea, K. Varani [et al.] // Curr Med Chem. 2022;29(24):4138-4151. doi:10.2174/092986732866621129122550.
12. Brain changes associated with postural training in patients with cerebellar degeneration: a voxel-based morphometry study/ R.G. Burciu, N. Fritsche, O. Granert [et al.] // J Neurosci. 2013;33(10):4594-604. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3381-12.2013.
13. Burnett B, Li F, Pittman RN. The polyglutamine neurodegenerative protein ataxin-3 binds polyubiquitylated proteins and has ubiquitin protease activity // Hum Mol Genet. 2003;12(23):3195-205. doi: 10.1093/hmg/ddg344.
14. Cardoso SV, Fernandes SR, Tomás MT. Therapeutic Importance of Exercise in Neuroplasticity in Adults with Neurological Pathology: Systematic Review// Int J Exerc Sci. 2024;17(1):1105-1119. doi: 10.70252/ZWTF7949.
15. Cerebellar TMS in treatment of a patient with cerebellar ataxia: evidence from clinical, biomechanics and neurophysiological assessments/ F. Farzan, Y. Wu, B. Manor [et al.] // Cerebellum. 2013;12(5):707-12. doi: 10.1007/s12311-013-0485-8.
16. Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation in Spinocerebellar Ataxia Type 3: a Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Trial / RPPWM Maas, S. Teerenstra, I.Toni [et al.] // Neurotherapeutics. 2022;19(4):1259-1272. doi: 10.1007/s13311-022-01231-w.
17. Cerebellar Neurostimulation for Boosting Social and Affective Functions: Implications for the Rehabilitation of Hereditary Ataxia Patients. / A. Cricugno, V. Oldrati, Z. Cattaneo [et al.] // Cerebellum. 2024;23(4):1651-1677. doi: 10.1007/s12311-023-01652-z.
18. Clinical Characteristics and Possible Drug Targets in Autosomal Dominant Spinocerebellar Ataxias / L. Szpisjak, D. Zadori, P. Klivenyi [et al.] // CNS Neurol Disord Drug Targets. 2019;18(4):279-293. doi: 10.2174/187152731866190311155846
19. Contribution of L-type channels to Ca²⁺ regulation of neuronal properties in early developing purkinje neurons / D.L. Gruol, J.G. Netzeband, L.A. Quina [et al.] // Cerebellum. 2005;4(2):128-39. doi: 10.1080/14734220510007969.
20. Changing Brain Networks Through Non-invasive Neuromodulation/ W.T. To, D. De Ridder, J. Jr. Hart [et al.] // Front Hum Neurosci. 2018 ;12:128. doi: 10.3389/fnhum.2018.00128.
21. Gowing G, Svendsen S, Svendsen CN. Ex vivo gene therapy for the treatment of neurological disorders// Progr Brain Res. 2017; 230:99–132. doi: 10.1016/bs.pbr.2016.11.003.
22. CRISPR/Cas9-Targeted Deletion of Polyglutamine in Spinocerebellar Ataxia Type 3-Derived Induced Pluripotent Stem Cells / Ouyang S, Xie Y, Xiong Z [et al.] // Stem Cells Dev. 2018;27(11):756-770. doi: 10.1089/scd.2017.0209.
23. CRISPR/Cas9 mediated gene correction ameliorates abnormal phenotypes in spinocerebellar ataxia type 3 patient-derived induced pluripotent stem cells/ L. He, S. Wang, L. Peng [et al.] // Transl Psychiatry. 2021;11(1):479. doi: 10.1038/s41398-021-01605-2.
24. CRISPR/Cas9-mediated genetic correction reverses spinocerebellar ataxia 3 disease-associated phenotypes in differentiated cerebellar neurons/ G. Song, Y. Ma, X.Gao [et al.] // Life Med. 2022;1(1):27-44. doi: 10.1093/lifemed/inac020.
25. Cross-talking noncoding RNAs contribute to cell-specific neurodegeneration in SCA7 / J.Y. Tan, K.W. Vance, M.A. Varela [et al.] // Nat Struct Mol Biol. 2014;21(11):955-961. doi: 10.1038/nsmb.2902.
26. Cellular toxicity of polyglutamine expansion proteins: mechanism of transcription factor deactivation/ G. Schaffar, P. Breuer, R. Boteva [et al.] // Mol Cell. 2004;15(1):95-105. doi: 10.1016/j.molcel.2004.06.029.
27. Déglon N. Gene editing as a therapeutic strategy for spinocerebellar ataxia type-3// Rev Neurol (Paris). 2024;180(5):378-382. doi: 10.1016/j.neurol.2024.03.003.
28. Effect of a Home-Base Core Stability Exercises in Hereditary Ataxia. A Randomized Controlled Trial. A Pilot Randomized Controlled Trial / R. Cabanas-Valdés, H. Fernández-Lago, S. Peláez-Hervás [et al.] // Mov Disord Clin Pract. 2024;11(6):666-675. doi: 10.1002/mdc3.14036.
29. Frédéric PM, Simard MJ. Regulation and different functions of the animal microRNA-induced silencing complex// Wiley Interdiscip Rev RNA. 2022;13(4):e1701. doi: 10.1002/wrna.1701.
30. Genetics, Mechanisms, and Therapeutic Progress in Polyglutamine Spinocerebellar Ataxias/ R.A.M. Buijsen, L.J.A. Toonen, S.L. Gardiner [et al.] // Neurotherapeutics. 2019 ;16(2):263-286. doi: 10.1007/s13311-018-00696-y.

Полная версия списка литературы находится в редакции.