

# Генетическая гетерогенность врожденных церебральных параличей и концепция нейротропного генома

П.Л. Соколов<sup>1</sup>, Н.В. Чебаненко<sup>2</sup>, А.Г. Притыко<sup>1</sup>, П.А. Романов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной помощи детям им. Н.В. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119620 Москва, ул. Авиаторов, 38;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

**Контакты:** Павел Леонидович Соколов [psok.sci@gmail.com](mailto:psok.sci@gmail.com)

**Введение.** В настоящее время известно более 500 генов, в той или иной степени ассоциированных с развитием фенотипа врожденного церебрального паралича (ЦП). Объем накопленных данных требует упорядочения знаний о природе генного влияния на различные аспекты нейроонтогенеза.

**Цель исследования** – сравнение групп пациентов с фенотипом ЦП, сопровождающегося (ЦП+) и не сопровождающегося (ЦП–) эпилепсией, по спектру детерминант.

**Материалы и методы.** Исследовано 154 ребенка с фенотипом ЦП в возрасте от 1 до 17 лет. Мальчиков – 92, девочек – 62. Генетические мутации были подтверждены методами next generation sequencing (NGS) и трио по Сэнгеру при исследовании образцов венозной крови. Гены, в которых были выявлены аномалии, распределялись на группы детерминант по основным аспектам развития и функционирования центральной нервной системы. Всего было выделено 13 групп.

**Результаты.** В группе ЦП– преобладали детерминанты управления делением клетки, процессами нейроонтогенеза и функционированием цитоскелета (CMTR, NOG, CS) – 11 (61,1 %) случаев. В 4 (22,2 %) случаях были отмечены детерминанты клеточного обмена и транспорта через наружную клеточную мембрану. При анализе детерминант в группе пациентов ЦП+ практически в каждом 4-м случае (23,5 %) были отмечены детерминанты деления клетки, процессов нейроонтогенеза и функционирования цитоскелета (CMTR, NOG, CS). При этом число пациентов в группе 11 (CMTR – управление модификациями хроматина, процессами транскрипции и репликации) было существенно меньшим (4,4 %). Порядка 1/3 случаев – 42 (30,8 %) – распределились по детерминантам возбудимости нейрональной мембраны и передачи возбуждения. Тератогенез в группах ЦП– и ЦП+ объединяет присутствие генов, детерминирующих деление клетки, процессы нейроонтогенеза и функционирование цитоскелета. Интерес вызвали случаи формирования пороков развития головного мозга при аномалиях генов из группы так называемых каналопатий.

**Выводы.** Данные позволяют предположить различие патогенетических моделей ЦП+ и ЦП– вариантов ЦП. Их кардинальным отличием является наличие либо отсутствие генов, регулирующих возбудимость нейрональной мембраны.

**Ключевые слова:** церебральные параличи, эпилепсия, пороки развития головного мозга, патогенез, генетика

**Для цитирования:** Соколов П.Л., Чебаненко Н.В., Притыко А.Г., Романов П.А. Генетическая гетерогенность врожденных церебральных параличей и концепция нейротропного генома. Русский журнал детской неврологии 2022;17(4):8–23. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-4-8-23

## Genetic heterogeneity of congenital cerebral palsy and the concept of the neurotropic genome

P.L. Sokolov<sup>1</sup>, N.V. Chebanenko<sup>2</sup>, A.G. Prityko<sup>1</sup>, P.A. Romanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasenetsky, Department of Healthcare of Moscow; 38 Aviatorov St., Moscow 119620, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

**Contacts:** Pavel Leonidovich Sokolov [psok.sci@gmail.com](mailto:psok.sci@gmail.com)

**Background.** Currently, more than 500 genes are known, in one degree or another associated with the development of the phenotype of congenital cerebral palsy (CP). The amount of accumulated data requires the sorting of the mechanisms of the influence of genes on brain development.

**Aim.** To compare the spectrum of determinants in groups of patients with CP, accompanied (CP+) and non-accompanied (CP-) by epilepsy.

**Materials and methods.** 154 children with a phenotype of cerebral palsy aged from 1 to 17 years old were investigated. Boys – 92, girls – 62. Genetic mutations were confirmed by the methods of next generation sequencing (NGS) in the study of venous blood samples. Genes with anomalies were distributed to the groups of determinants for the main aspects of the development and function of the brain. A total of 13 groups were created.

**Results.** In the CP- group, determinants of cell dividing, brain development and cytoskeleton were identified in 11 (61.1 %) cases. In 4 (22.2 %) cases, determinants of cell metabolism and external cell membrane transport were identified. In the CP+ group in 23.5 % of cases, determinants of cell division, brain development and cytoskeleton were revealed. The number of patients with anomalies of chromatin modifications, transcription and replication processes was significantly less (4.4 %). In 42 (30.8 %), the CP+ patients found determinants of excitability of the neuronal membrane and excitation transmission. In the cases of brain malformations in both CP- and CP+ groups determinants of cellular division, brain development and cytoskeleton were identified. Interest caused cases of brain malformations with anomalies of genes of the channelopathy.

**Conclusions.** Our data suggests the difference between pathogenetic models CP+ and CP-. The fundamental difference of them is the presence of genes regulating the excitability of the neuronal membrane in CP+ group.

**Keywords:** cerebral palsy, epilepsy, cerebral malformations, pathogenesis, genetics

**For citation:** Sokolov P.L., Chebanenko N.V., Prityko A.G., Romanov P.A. Genetic heterogeneity of congenital cerebral palsy and the concept of the neurotropic genome. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(4):8–23. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-4-8-23

## Введение

В настоящее время мы являемся свидетелями интенсивного накопления информации по участию аномалий генома в формировании фенотипа тяжелых перинатальных поражений головного мозга с исходом в клиническую картину церебральных параличей (ЦП) [10, 12]. Широко анализируются различные механизмы формирования данного фенотипа [6, 9]. Выявлено множество генов, в той или иной степени ассоциированных с формированием фенотипа ЦП [17]. Если еще 2 года назад таких генов было выявлено порядка 500, то сейчас их насчитывается около 1000. Конечно, их детерминационная направленность крайне широка и многообразна [24].

Уже при первом знакомстве с реестром генов мы видим широту влияния детерминируемых ими признаков на все аспекты формирования и функционирования головного мозга. Тем не менее детальный анализ детерминант позволяет выделить 2 основных пути формирования фенотипа: прямой и опосредованный [1]. В 1-м случае детерминанта тем или иным путем формирует фенотипические проявления заболевания, во 2-м — это происходит опосредованно, через влияние на систему гемостаза и устойчивость мозга (в данном случае мозга плода) к гипоксии-ишемии [18]. Так, к опосредованному влиянию на формирование ЦП могут быть причастны гены эндотелиальной NO-синтазы 3 *eNOS3* (A-922G), ингибитора активатора плазминогена *PAI-1-675 G5/G4* и *G11053T* [19], фактора некроза опухоли альфа *TNFA* [8], основного транспортера глутамата *EAAT2* [22], интерлейкина 6 [4], аполипопротеина E [13, 15].

Кроме того, имеются указания на ассоциированность с фенотипом ЦП генов, детерминирующих активность глиальных элементов. К примеру, как фактор риска развития ЦП в результате гипоксически-ишемического поражения мозга рассматриваются полиморфизмы в гене фактора транскрипции олигодендроцитов (*OLIG2*) [25].

Множество генов, ассоциированных с развитием фенотипа ЦП, и разнообразие механизмов их вовлечения в патогенез привели к развитию дискуссии о том, признавать ли ЦП случаи, развившиеся при несомненном участии генных механизмов. R.W. Lee и соавт., а также Y. Takezawa и соавт. полагают, что все эти случаи необходимо выделить в отдельную нозологическую группу [11, 26], тогда как A. McLennan и соавт. придерживаются противоположной точки зрения, согласно которой сепарация ЦП повредит прежде всего пациентам, усложнив в том числе и систему оказания им социальной помощи и поддержки [14].

Известно несколько попыток выделения направлений воздействия генома на формирование фенотипа ЦП по детерминируемым генами функциям. Так, G. McMichael и M.N. Bainbridge выделили группы ассоциированных генов по таким детерминантам, как аксональная навигация, белковые внутрисинаптические взаимодействия, непосредственно синаптическая передача [16].

Д.А. Чегодаев и соавт. в 2012 г. выявили не прямое влияние на формирование ЦП генов, обеспечивающих адекватность гемостаза [2].

Q. Zhu и соавт. на основе полноэкзомного секвенирования 10 детей (8 не связанных между собой лиц

и пары близнецов) с ЦП выделили 23 ассоциированных гена, воздействие которых осуществлялось по 3 направлениям: нарушению навигации аксонов, патологии синаптической передачи и расстройствам белок-белковых взаимодействий в синапсах [30].

Ассоциированные с фенотипом ЦП мутации могут как находиться в генах, уже известных своей связью с формированием фенотипа заболевания, так и формироваться *de novo*. Пути развития фенотипа ЦП при реализации патологии наследования могут быть различными.

**Цель исследования** — сравнение групп пациентов с фенотипом ЦП, сопровождающегося (ЦП+) и не сопровождающегося (ЦП–) эпилепсией, по спектру детерминант.

### Материалы и методы

Под наблюдением находился 491 ребенок с фенотипом ЦП в возрасте от 1 до 17 лет. Обследование включало оценку неврологического статуса, магнитно-резонансную томографию головного мозга и массовое параллельное секвенирование методом NGS и трио по Сэнгеру (пробанд и биологические родители). Патогенные варианты нуклеотидной последовательности были подтверждены у 154 (31,4 %) детей, из них мальчиков — 92, девочек — 62. Группа была разделена на подгруппы по признаку наличия в клинической картине заболевания эпилептического процесса: не страдающие эпилепсией (ЦП–) и страдающие эпилепсией (ЦП+). В группу ЦП– вошло 18 детей (8 девочек и 10 мальчиков), в группу ЦП+ — 140 (84 маль-

чика и 56 девочек). Диагностика типов эпилептических приступов, форм эпилепсии и эпилептических синдромов основывалась на классификации электроклинических синдромов и других форм эпилепсии, представленной Международной противоэпилептической лигой (ILAE), операционной классификации типов приступов 2017 г. и классификации эпилепсий 2017 г.

Для генетического исследования были взяты образцы венозной крови пациентов. Выделение ДНК проводили с использованием набора реагентов QIAGEN (США) в соответствии с протоколом производителя. Массовое параллельное секвенирование выполняли с использованием секвенатора Illumina NextSeq500. Обработку данных проводили по проприетарному алгоритму, включавшему выравнивание на референсную последовательность, коллинг и аннотацию вариантов. Определение клинической значимости вариантов выполняли с учетом рекомендаций «Руководства по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (редакция 2018, версия 2)» и соответствия фенотипа пациента признакам заболевания, связанного с геном, мутация в котором была обнаружена.

На основе данных анализа большого числа генов, в той или иной степени ассоциированных с формированием фенотипа врожденного ЦП, по доступным данным литературы, вся их совокупность была распределена на группы по принципу общности детерминант или отнесения их к основным аспектам функционирования центральной нервной системы. В итоге мы получили 13 детерминант (табл. 1).

**Таблица 1. Группировка генов по принципу детерминируемых функций**  
Table 1. Gene grouping by determinants

| Group of genes | Determinable features   |
|----------------|---|
| GASM           | Общие аспекты регуляции обмена веществ в клетке<br>General aspects of the regulation of cell metabolism   |
| GSD            | Регуляция процессов, расстройство которых приводит к формированию болезней накопления<br>Regulation of processes, the disorder of which leads to the formation of storage diseases                                |
| RMF            | Регуляция функции митохондрий<br>Regulation of mitochondrial function   |
| CT             | Регуляция толерантности клетки к внешним воздействиям (гипоксии, ишемии, экзогенной интоксикации и т.д.)<br>Regulation of cell tolerance to external influences (hypoxia, ischemia, exogenous intoxication, etc)  |
| CS             | Регуляция образования и функционирования цитоскелета<br>Regulation of the formation and functioning of the cytoskeleton   |
| NOG            | Регуляция нейроонтогенеза (нейрональной миграции, спрутинга, синаптогенеза, миелинизации и апоптоза)<br>Regulation of neuroontogenesis (neuronal migration, sprouting, synaptogenesis, myelination and apoptosis) |
| GC             | Регуляция внутриклеточного транспорта и секреции (функционирования комплекса Гольджи)<br>Regulation of intracellular transport and secretion (functioning of the Golgi complex) (GC)                              |

Окончание табл. 1  
End of table 1

| Группа генов<br>Group of genes | Детерминанта<br>Determinable features   |
|--------------------------------|---|
| ECM                            | Регуляция транспорта через наружную мембрану клетки<br>Regulation of transport across the external membrane of the cell                                     |
| ENM                            | Регуляция возбудимости нейрональной мембраны (функции ионных каналов)<br>Regulation of the excitability of the neuronal membrane (function of ion channels) |
| RPS                            | Регуляция рибосомального белкового синтеза<br>Regulation of ribosomal protein synthesis   |
| NTS                            | Регуляция обмена нейромедиаторов и функционирования синапсов<br>Regulation of the exchange of neurotransmitters and the functioning of synapses             |
| IOG                            | Регуляция иммунитета и онкогенеза<br>Regulation of immunity and oncogenesis   |
| CMTR                           | Управление модификациями хроматина, процессами транскрипции и репликации<br>Control of chromatin modifications, transcription and replication processes     |

Гены, объединенные в группы GASM, GSD и RMF, определяют клеточный метаболизм; гены, объединенные в группы CS, NOG и CMTR, — процессы, связанные с нейроонтогенезом; гены, объединенные в группы ENM, RPS и NTS, — процессы внутриклеточной секреции и мембранного транспорта.

В случае многофункциональности (плейотропии) ген классифицировался по принципу наибольшего влияния на фенотип.

## Результаты

Гены, аномалии в которых были выявлены при обследовании пациентов, были распределены по группам детерминант (табл. 2–4).

В большинстве случаев (11 (61,1 %)) выявлялись аномалии в генах из групп, детерминирующих управление делением клетки, процессами нейроонтогенеза и функционированием цитоскелета (CMTR, NOG, CS).

**Таблица 2.** Гены с выявленными аномалиями и их распределение по группам детерминант у пациентов с церебральным параличом без эпилепсии

**Table 2.** Genes with identified abnormalities and their distribution by groups of determinants in patients with cerebral palsy without epilepsy

| Группа генов<br>Group of genes | Число пациентов<br>Number of patients | Ген<br>Gene | Число пациентов с выявленными аномалиями<br>Number of patients with anomalies | Детерминируемый признак<br>Determinable feature  |
|--------------------------------|---------------------------------------|-------------|---|--|
| GSD                            | 2                                     | GLDC        | 1   | Глициндекарбоксилаза<br>Glycine decarboxylase  |
|                                |                                       | MCOLN1      | 1   | Катионный канал транзиторного рецепторного потенциала<br>Transient receptor potential cation channel |
| CS                             | 3                                     | TUBB4A      | 3   | Тубулин<br>Tubulin   |
| NOG                            | 4                                     | LAMB1       | 3   | Субъединица бета-1 ламинина<br>Beta-1 subunit of laminin   |
|                                |                                       | ARX         | 1   | Регулятор транскрипции<br>Transcription regulator  |
| ECM                            | 2                                     | WDR81       | 1   | Регулятор эндолизосомного переноса<br>Endolysosomal transfer regulator                               |
|                                |                                       | SPAST       | 1   | Спастин (член семейства белков AAA (АТФазы))<br>Spastin (AAA protein family (ATPases))               |



Окончание табл. 2  
End of table 2

| Группа генов<br>Group of genes | Число пациентов<br>Number of patients | Ген<br>Gene   | Число пациентов с выявленными аномалиями<br>Number of patients with anomalies | Детерминируемый признак<br>Determinable sign  |
|--------------------------------|---------------------------------------|---------------|---|---|
| NTS                            | 2                                     | <i>DDC</i>    | 1   | Катализ декарбоксилирования L-3,4-дигидрокси-фенилаланина (ДОФА) до дофамина<br>Catalysis of the decarboxylation of L-3,4-dihydroxyphenylalanine (DOPA) to dopamine |
|                                |                                       | <i>PRSS12</i> | 1   | Сериновая протеаза 12<br>Serin protease 12  |
| IOG                            | 1                                     | <i>UBE4B</i>  | 1   | Сборка мультиубиквитиновой цепи<br>Assembly of the multi-ubiquitin chain  |
| CMTR                           | 4                                     | <i>ARID1B</i> | 1   | Ремоделирование хроматина<br>Chromatin remodelling  |
|                                |                                       | <i>STAG2</i>  | 1   | Разделение сестринских хроматид во время деления клетки<br>Separation of chromatids   |
|                                |                                       | <i>MECP2</i>  | 1   | Метилирование ДНК<br>RNA metilation   |
|                                |                                       | <i>CENPJ</i>  | 1   | Центромерный белок J<br>Centromeric protein J   |
| Всего<br>Total                 | 18                                    | 14            | 18  | —   |

Таблица 3. Распределение по группам детерминант генов у пациентов с церебральным параличом, сопровождающимся эпилепсией  
Table 3. Distribution by groups of gene determinants in patients with cerebral palsy accompanied by epilepsy

| Группа генов<br>Group of genes | Число пациентов<br>Number of patients | Ген<br>Gene  | Число пациентов с выявленными аномалиями<br>Number of patients with anomalies | Детерминируемый признак<br>Determinable sign  |
|--------------------------------|---------------------------------------|--------------|---|---|
| GASM                           | 6                                     | <i>PHGDH</i> | 2   | Регуляция ранних этапов синтеза L-серина в клетках<br>Regulation of early stages of L-serine synthesis in cells   |
|                                |                                       | <i>AMT</i>   | 3   | Аминотетилтрансфераза<br>Aminomethyltransferase   |
|                                |                                       | <i>ADSL</i>  | 1   | Семейство лиаз 1. Регуляция пуринового обмена<br>Liaz 1 family. Regulation of purine metabolism   |
| GSD                            | 12                                    | <i>PAH</i>   | 1   | Гидроксилирование фенилаланина до тирозина<br>Hydroxylation of phenylalanine to tyrosine  |
|                                |                                       | <i>PTS</i>   | 1   | Тетрагидриобиптерин, также известный как BH (4). Является важным кофактором и регулятором активности различных ферментов, включая ферменты, участвующие в биосинтезе серотонина и активности NO-синтазы. Мутации в этом гене приводят к гиперфенилаланинемии<br>Tetrahydrobiopterin, also known as BH (4), is an essential cofactor and regulator of various enzyme activities, including enzymes involved in serotonin biosynthesis and NO synthase activity. Mutations in this gene result in hyperphenylalaninemia |

Продолжение табл. 3  
Continuation of table 3

| Группа генов<br>Group of genes | Число пациентов<br>Number of patients | Ген<br>Gene    | Число пациентов с выявленными аномалиями<br>Number of patients with anomalies | Детерминируемый признак<br>Determinable feature   |
|--------------------------------|---------------------------------------|----------------|---|---|
|                                |                                       | <i>PPT1</i>    | 2   | Дефекты гена являются причиной инфантильного нейронального цероид-липофусциноза 1 (CLN1 или INCL) и нейронального цероидного липофусциноза 4 (CLN4)<br>Defects in this gene are a cause of infantile neuronal ceroid lipofuscinosis 1 (CLN1, or INCL) and neuronal ceroid lipofuscinosis 4 (CLN4)   |
|                                |                                       | <i>SGSH</i>    | 1   | Мутации в этом гене связаны с лизосомальной болезнью накопления, мукополисахаридозом IIIA<br>Mutations in this gene are associated with the lysosomal storage disease mucopolysaccharidosis IIIA  |
|                                |                                       | <i>ATP7B</i>   | 2   | Мутации в этом гене связаны с болезнью Вильсона<br>Mutations in this gene have been associated with Wilson disease  |
|                                |                                       | <i>MUT</i>     | 1   | Мутации в этом гене связаны с накоплением метилмалоната<br>Mutations in this gene have been associated with accumulation of methyl malonate   |
|                                |                                       | <i>PANK2</i>   | 1   | Мутации в этом гене связаны с HARP-синдромом и нейродегенерацией, связанной с пантотенаткиназой (PKAN)<br>Mutations in this gene are associated with HARP syndrome and pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN)  |
|                                |                                       | <i>MVK</i>     | 1   | Пероксисомальная мевалонаткиназа. Мевалоновая ацидурия<br>Peroxisomal mevalonate kinase. Mevalonic aciduria   |
|                                |                                       | <i>GLDC</i>    | 2   | Глициндекарбоксилаза. Некетоническая гиперглицинемия<br>Glycine decarboxylase Nonketotic hyperglycinemia  |
| RMF                            | 8                                     | <i>FASTKD2</i> | 1   | Мутации приводят к дефициту цитохром С-оксидазы<br>Mutations lead to a deficiency of cytochrome C oxidase   |
|                                |                                       | <i>NDUFS8</i>  | 3   | Субъединица митохондриального НАДН: убихинон оксидоредуктаза, или комплекс I, мультимерный фермент дыхательной цепи, ответственный за окисление НАДН, восстановление убихинона и выброс протонов из митохондрий<br>This gene encodes a subunit of mitochondrial NADH: ubiquinone oxidoreductase or Complex I, a multimeric enzyme of the respiratory chain responsible for NADH oxidation, ubiquinone reduction, and proton release from mitochondria |
|                                |                                       | <i>MT-CO1</i>  | 1   | Заболевания, связанные с MT-CO1, включающие глухоту, несиндромную нейросенсорную, митохондриальную и генетическую рецидивирующую миоглобинурию<br>Diseases associated with MT-CO1 include deafness, nonsyndromic sensorineural, mitochondrial and genetic recurrent myoglobinuria   |
|                                |                                       | <i>DNA2</i>    | 1   | Консервативная геликаза/нуклеаза, участвующая в поддержании стабильности митохондриальной и ядерной ДНК<br>Conservative helicase/nuclease involved in maintaining the stability of mitochondrial and nuclear DNA  |
|                                |                                       | <i>DHTKD1</i>  | 1   | Компонент митохондриального белка, подобного комплексу 2-оксoglutarатдегидрогеназы, который участвует в путях деградации нескольких аминокислот, включая лизин<br>A component of a mitochondrial protein like the 2-oxoglutarate dehydrogenase complex that is involved in the degradation pathways of several amino acids, including lysine  |
|                                |                                       | <i>RARS2</i>   | 1   | Трансляция белков, кодируемых митохондриями<br>Translation of proteins encoded by mitochondria  |

Продолжение табл. 3  
Continuation of table 3

| Группа генов<br>Group of genes | Число пациентов<br>Number of patients | Ген<br>Gene    | Число пациентов с выявленными аномалиями<br>Number of patients with anomalies | Детерминируемый признак<br>Determinable feature   |
|--------------------------------|---------------------------------------|----------------|---|---|
| СТ                             | 1                                     | <i>PNKP</i>    | 1   | Этот локус представляет собой ген, участвующий в репарации ДНК. В ответ на ионизирующее излучение или окислительное повреждение белок, кодируемый данным локусом, катализирует 5'-фосфорилирование и 3'-дефосфорилирование нуклеиновых кислот. Мутации в этом локусе были связаны с микроцефалией, судорогами и задержкой развития<br>This locus represents a gene involved in DNA repair. In response to ionizing radiation or oxidative damage, the protein encoded by this locus catalyzes 5' phosphorylation and 3' dephosphorylation of nucleic acids. Mutations at this locus have been associated with microcephaly, seizures, and developmental delay |
| CS                             | 18                                    | <i>PCDH19</i>  | 1   | Кальцийзависимый белок клеточной адгезии<br>Calcium-dependent cell adhesion protein   |
|                                |                                       | <i>CEP41</i>   | 1   | Центросомный и связывающий микротрубочки белок<br>Centrosomal and microtubule-binding protein   |
|                                |                                       | <i>NEB</i>     | 2   | Небулин. Белковый компонент цитоскелетного матрикса<br>Nebulin. A protein component of the cytoskeletal matrix  |
|                                |                                       | <i>SPTAN1</i>  | 1   | Спектрин. Белок цитоскелета<br>Spectrin. Cytoskeleton protein   |
|                                |                                       | <i>LAMA2</i>   | 3   | Мерозин. Структурный белок внешнего клеточного матрикса<br>Merosin. Structural protein of the external cellular matrix  |
|                                |                                       | <i>DYNC1H1</i> | 2   | Динеины – группа АТФаз, активируемых микротрубочками<br>Dyneins are a group of ATPases activated by microtubules  |
|                                |                                       | <i>SPEG</i>    | 2   | Протеинкиназа. Регуляция активности цитоскелета<br>Protein kinase. Regulation of cytoskeleton activity  |
|                                |                                       | <i>FLNA</i>    | 3   | Белок актиновой (микрофиламентной) группы<br>Protein of the actin (microfilament) group   |
|                                |                                       | <i>PAK1</i>    | 1   | Серин-треонин протеинкиназа. Регулятор ремоделирования цитоскелета<br>Serine-threonine protein kinase. Cytoskeleton remodeling regulator  |
|                                |                                       | <i>TUBB4A</i>  | 2   | Тубулин<br>Tubulin  |
| NOG                            | 8                                     | <i>USP9X</i>   | 3   | Кальцийзависимый белок клеточной адгезии, который в первую очередь экспрессируется в головном мозге<br>A calcium-dependent cell adhesion protein that is primarily expressed in the brain   |
|                                |                                       | <i>CDKL5</i>   | 1   | Сигнальный путь нейротрофического фактора мозга (BDNF)<br>Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) signaling pathway  |
|                                |                                       | <i>WWOX</i>    | 1   | Экспрессия кодируемого белка способна вызывать апоптоз<br>Expression of the encoded protein is capable of inducing apoptosis  |
|                                |                                       | <i>DHCR7</i>   | 1   | 7-дегидрохолестеринредуктаза<br>7-dehydrocholesterol reductase  |
|                                |                                       | <i>RELN</i>    | 1   | Рилин (гликопротеин). Регулятор нейрональной миграции<br>Rilin (glycoprotein). Neuronal migration regulator.  |
|                                |                                       | <i>DNM1L</i>   | 1   | Регуляция апоптоза и программируемого некроза<br>Regulation of apoptosis and programmed necrosis  |

Продолжение табл. 3  
Continuation of table 3

| Группа генов<br>Group of genes | Число пациентов<br>Number of patients | Ген<br>Gene                               | Число пациентов с выявленными<br>Number of patients with anomalies | Детерминируемый признак<br>Determinable feature  |
|--------------------------------|---------------------------------------|---|--|--|
| GC                             | 12                                    | <i>REEP2</i>                              | 1  | Формирование и ремоделирование сети эндоплазматического ретикулума<br>Required for endoplasmic reticulum network formation, shaping and remodeling   |
|                                |                                       | <i>NPC1</i>                               | 2  | Внутриклеточный переносчик холестерина 1<br>Intracellular cholesterol transporter 1  |
|                                |                                       | <i>RUFY2</i>                              | 1  | Эндосомальный транспорт<br>Endosomal transport   |
|                                |                                       | <i>MAN1B1</i>                             | 1  | Обрезка N-гликанов до Man5-6GlcNAc2 в пути деградации, связанной с эндоплазматическим ретикуломом<br>Trimming N-glycans to Man5-6GlcNAc2 in the degradation pathway associated with the endoplasmic reticulum  |
|                                |                                       | <i>DENND5A</i>                            | 2  | Белок Rab-6A — регулятор транспорта белка от комплекса Гольджи к эндоплазматическому ретикулуму и экзоцитоза вместе с микротрубочками<br>Rab-6A is a protein, regulator of protein transport from the Golgi complex to the endoplasmic reticulum and exocytosis together with microtubules                                       |
|                                |                                       | <i>KIF1A</i>                              | 1  | Кинезин — белок внутриклеточного транспорта<br>Kinesin is an intracellular transport protein   |
|                                |                                       | <i>5 PACS1</i>                            | 1  | Регулятор трансмембранного транспорта и функционирования комплекса Гольджи<br>Regulator of transmembrane transport and functioning of the Golgi complex  |
|                                |                                       | <i>ST3GAL5</i>                            | 3  | Ганглиозид GM3. Локализован в комплексе Гольджи<br>Ganglioside GM3. Localized in the Golgi complex   |
| ECM                            | 6                                     | <i>PIGA</i>                               | 2  | Этот ген кодирует белок, необходимый для синтеза N-ацетилглюкозаминилфосфатидилинозитола (GlcNAc-PI), первого промежуточного соединения в пути биосинтеза GPI-якоря<br>Protein required for synthesis of N-acetylglucosaminyl phosphatidylinositol (GlcNAc-PI), the first intermediate in the biosynthetic pathway of GPI anchor |
|                                |                                       | <i>PIGG</i>                               | 1  | Белок в эндоплазматическом ретикулуме, участвует в переносе этаноламина фосфата<br>Protein in the endoplasmic reticulum, involved in the transfer of ethanolamine phosphate  |
|                                |                                       | <i>ABCB11</i>                             | 1  | Мембранный универсальный транспортирующий белок<br>Membrane universal transport protein  |
|                                |                                       | <i>GLUT 1</i><br>(синоним <i>SLC2A1</i> ) | 2  | Переносчик глюкозы в гематоэнцефалическом барьере<br>The glucose transporter in the blood-brain barrier  |
| ENM                            | 27                                    | <i>KCNC1</i>                              | 1  | Калиевый канал KCNC1<br>Potassium voltage-gated channel subfamily c member 1   |
|                                |                                       | <i>KCNT1</i>                              | 1  | Субъединица натрий-активируемого калиевого канала<br>Sodium-activated potassium channel subunit  |
|                                |                                       | <i>CACNA1A</i>                            | 1  | Кальциевый канал<br>Calcium channel  |



Продолжение табл. 3  
Continuation of table 3

| Группа генов<br>Group of genes | Число пациентов<br>Number of patients | Ген<br>Gene     | Число пациентов с выявленными<br>Number of patients with anomalies | Детерминируемый признак<br>Determinable feature  |
|--------------------------------|---------------------------------------|-----------------|--|--|
|                                |                                       | <i>HCN1</i>     | 2  | Калиевый канал<br>Potassium channel  |
|                                |                                       | <i>KCNQ2</i>    | 3  | Калий-потенциалзависимый канал. Подсемейство Q. Член 2<br>Potassium voltage-gated channel. Subfamily Q. Member 2   |
|                                |                                       | <i>SCN4A</i>    | 1  | Альфа-субъединица 4 натриевого канала<br>Sodium voltage-gated channel alpha subunit 4  |
|                                |                                       | <i>SCN2A</i>    | 4  | Альфа-субъединица 2 натриевого канала<br>Sodium voltage-gated channel alpha subunit 2  |
|                                |                                       | <i>SCN1A</i>    | 6  | Альфа-субъединица 1 натриевого потенциалзависимого канала<br>Alpha subunit 1 of the sodium voltage-gated channel   |
|                                |                                       | <i>SCN8A</i>    | 1  | Альфа-субъединица 8 натриевого канала<br>Sodium voltage-gated channel alpha subunit 8  |
|                                |                                       | <i>SCN3A</i>    | 1  | Альфа-субъединица 3 натриевого канала<br>Sodium voltage-gated channel alpha subunit 3  |
|                                |                                       | <i>TRPM6</i>    | 1  | Обеспечение транспорта и гомеостаза магния. Мутации связаны с гипомagneмией и вторичной гипокальциемией<br>Providing transport and homeostasis of magnesium. Mutations are associated with hypomagnesemia and secondary hypocalcemia                                   |
|                                |                                       | <i>ATP1A3</i>   | 4  | Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -АТФазы α3-субъединица<br>Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase α3-subunit   |
|                                |                                       | <i>KCNA1</i>    | 1  | Калиевый канал<br>Potassium channel  |
| RPS                            | 1                                     | <i>HCFC1</i>    | 1  | Ядерный корегулятор транскрипции<br>Nuclear transcription co-regulator   |
| NTS                            | 14                                    | <i>GRIN2A</i>   | 2  | Глутаматный ионотропный рецептор, субъединица типа NMDA 2A<br>Glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2A   |
|                                |                                       | <i>SLC25A22</i> | 2  | Митохондриальный носитель глутамата 1. Мутации в этом гене связаны с ранней детской эпилептической энцефалопатией<br>Mitochondrial glutamate carrier 1. Mutations in this gene are associated with early infantile epileptic encephalopathy                            |
|                                |                                       | <i>STX1B</i>    | 1  | Белок, кодируемый этим геном, принадлежит к семейству белков, которые, как считается, играют роль в экзоцитозе синаптических везикул<br>The protein encoded by this gene belongs to a family of proteins thought to play a role in the exocytosis of synaptic vesicles |
|                                |                                       | <i>OFD1</i>     | 1  | Участвует в биогенезе ресничек, передающих информацию, важную для развития и тканевого гомеостаза<br>Participates in the biogenesis of cilia, which transmit information important for development and tissue homeostasis  |
|                                |                                       | <i>CPA6</i>     | 2  | Селективный биосинтез нейроэндокринных пептидов<br>Selective biosynthesis of neuroendocrine peptides   |
|                                |                                       | <i>GABRG2</i>   | 1  | ГАМК-рецептор<br>GABA receptor   |

Продолжение табл. 3  
Continuation of table 3

| Группа генов<br>Group of genes | Число пациентов<br>Number of patients | Ген<br>Gene    | Число пациентов с выявленными аномалиями<br>Number of patients with anomalies | Детерминируемый признак<br>Determinable feature  |
|--------------------------------|---------------------------------------|----------------|---|--|
|                                |                                       | <i>GABRD</i>   | 1   | ГАМК-рецептор<br>GABA receptor   |
|                                |                                       | <i>GABRB3</i>  | 1   | ГАМК-рецептор<br>GABA receptor   |
|                                |                                       | <i>GABRA1</i>  | 1   | ГАМК-рецептор<br>GABA receptor   |
|                                |                                       | <i>SYNGAP1</i> | 1   | Белок, активирующий синаптическую Ras ГТФазу 1<br>Protein activating synaptic Ras GTPase 1   |
|                                |                                       | <i>STXBP1</i>  | 1   | Синтаксин-связывающий белок. Регуляция обмена нейротрансмиттеров<br>Syntaxin-binding protein. Regulation of neurotransmitter metabolism  |
| IOG                            | 3                                     | <i>VHL</i>     | 1   | Фактор супрессии опухолей<br>Tumor suppression factor  |
|                                |                                       | <i>TSC2</i>    | 1   | Фактор супрессии опухолей<br>Tumor suppression factor  |
|                                |                                       | <i>PRF1</i>    | 1   | Компонент C9, важный для иммунитета<br>Component C9 that is important in immunity  |
| CMTR                           | 20                                    | <i>NIPBL</i>   | 1   | Гомологичен семейству хромосомных адгеринов, играющих широкую роль в сцеплении сестринских хроматид, конденсации хромосом и репарации ДНК<br>Homologous to the family of chromosomal adherins, which play a wide role in the cohesion of sister chromatids, chromosome condensation and DNA repair |
|                                |                                       | <i>TSEN54</i>  | 1   | Субъединица 54 эндонуклеазы сплайсинга tRNA<br>tRNA splicing endonuclease subunit 54   |
|                                |                                       | <i>KDM6A</i>   | 1   | Кодируемый белок этого гена содержит JmjC-домен и катализирует деметилирование три-/диметилированного гистона H3<br>The encoded protein of this gene contains a JmjC-domain and catalyzes the demethylation of tri-/dimethylated histone H3  |
|                                |                                       | <i>ARID1B</i>  | 2   | Компонент комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF<br>Component of the SWI/SNF chromatin remodeling complex   |
|                                |                                       | <i>CHD2</i>    | 1   | Модификатор организации хроматина<br>Chromatin organization modifier   |
|                                |                                       | <i>CHD1</i>    | 1   | ДНК-связывающий белок 1 хромодомена геликазы<br>DNA-binding protein 1 of the helicase chromodomain   |
|                                |                                       | <i>ATRX</i>    | 1   | Ремоделирование хроматина SWI/SNF<br>Chromatin remodeling SWI/SNF  |
|                                |                                       | <i>ARX</i>     | 1   | Гомеобоксодержащий ген, экспрессируется в процессе развития<br>Homeobox-containing gene expressed during development   |
|                                |                                       | <i>FMRP</i>    | 1   | Белок FMRP – регулятор процессинга мРНК в нейронах<br>Protein FMRP is a regulator of mRNA processing in neurons  |

Окончание табл. 3  
End of table 3

| Группа генов<br>Group of genes | Число пациентов<br>Number of patients | Ген<br>Gene   | Число пациентов с выявленными аномалиями<br>Number of patients with anomalies | Детерминируемый признак<br>Determinable feature  |
|--------------------------------|---------------------------------------|---------------|---|--|
|                                |                                       | <i>TAF4B</i>  | 1   | ТАТА-связывающий белок (ТВР) и ТВР-ассоциированные факторы (ТАФ), участвуют в образовании белкового комплекса ТFIID, который играет роль в инициации транскрипции генов<br>TATA-binding protein (TBP) and TBP-associated factors (TAF) are involved in the formation of the TFIID protein complex, which is involved in the initiation of gene transcription |
|                                |                                       | <i>MYB</i>    | 1   | Белок с 3 ДНК-связывающими доменами, регулятор транскрипции<br>Protein with three DNA-binding domains is a transcription regulator   |
|                                |                                       | <i>PURA</i>   | 1   | ДНК-связывающий белок. Участвует в контроле репликации и транскрипции ДНК<br>DNA binding protein. Participates in the control of DNA replication and transcription   |
|                                |                                       | <i>IARS</i>   | 2   | Плазматическая изолейцин-тРНК синтетаза. Транскрипционный фактор<br>Plasma isoleucine-tRNA synthetase. Transcription factor  |
|                                |                                       | <i>ATN1</i>   | 1   | Атрофин. Корепрессор транскрипции<br>Atrophin. Co-repressor of transcription   |
|                                |                                       | <i>PPP3CA</i> | 1   | Серин/треонин-альфа-изоформа каталитической субъединицы протеинфосфатазы 2В (Р Р2ВА). Связывание ионов кальция<br>Serine/threonine is the alpha isoform of the catalytic subunit of protein phosphatase 2B (P P2BA). Binding of calcium ions   |
|                                |                                       | <i>KMT2D</i>  | 2   | Гистон-метилтрансфераза. Регулятор транскрипции генов<br>Histone methyltransferase. Gene transcription regulator   |
|                                |                                       | <i>NSD1</i>   | 1   | Основной и бифункциональный фактор транскрипции<br>Main and bifunctional transcription factor  |

Таблица 4. Распределение случаев церебрального паралича с эпилепсией и без нее по группам детерминант

Table 4. Distribution of cases of cerebral palsy with and without epilepsy by groups of determinants

| Группа детерминант<br>Determinant group | Пациенты с церебральным параличом без эпилепсии (n = 18)<br>Patients with cerebral palsy without epilepsy (n = 18) |      | Пациенты с церебральным параличом с эпилепсией (n = 136)<br>Patients with cerebral palsy accompanied by epilepsy (n = 136) |      |
|---|--|------|--|------|
|   | n  | %    | n  | %    |
| GASM                                    | 0  | 0    | 6  | 4,4  |
| GSD                                     | 2  | 11,1 | 12   | 8,8  |
| RMF                                     | 0  | 0    | 8  | 5,8  |
| CT                                      | 0  | 0    | 1  | 0,7  |
| CS                                      | 3  | 16,7 | 18   | 13,2 |
| NOG                                     | 4  | 22,2 | 8  | 5,8  |
| GC                                      | 0  | 0    | 11   | 8,0  |

Окончание табл. 4  
End of table 4

| Группа детерминант<br>Determinant group | Пациенты с церебральным параличом без эпилепсии ( $n = 18$ )<br>Patients with cerebral palsy without epilepsy ( $n = 18$ ) |      | Пациенты с церебральным параличом с эпилепсией ( $n = 136$ )<br>Patients with cerebral palsy accompanied by epilepsy ( $n = 136$ ) |      |
|---|--|------|--|------|
|   | $n$  | %    | $n$  | %    |
| ECM                                     | 2  | 11,1 | 6  | 4,4  |
| ENM                                     | 0  | 0    | 28   | 20,5 |
| RPS                                     | 0  | 0    | 1  | 0,7  |
| NTS                                     | 2  | 11,1 | 14   | 10,3 |
| IOG                                     | 1  | 5,5  | 3  | 2,2  |
| CMTR                                    | 4  | 22,2 | 20   | 14,7 |

Таблица 5. Представленность генных детерминант у пациентов с церебральным параличом, имеющих и не имеющих пороки развития головного мозга

Table 5. Gene determinants in cerebral palsy patients with and without cerebral malformations

| Группа генов<br>Gene group | Пациенты с церебральным параличом, сопровождающимся эпилепсией, и пороками развития мозга ( $n = 136$ )<br>Patients with cerebral palsy accompanied by epilepsy, and cerebral malformations ( $n = 136$ ) |      | Пациенты с церебральным параличом без эпилепсии и пороков развития мозга ( $n = 18$ )<br>Patients with cerebral palsy without epilepsy and cerebral malformations ( $n = 18$ ) |      |
|----------------------------|---|------|--|------|
|                            | $n$   | %    | $n$  | %    |
| GASM                       | 0   | 0    | 0  | 0    |
| GSD                        | 1   | 0,7  | 1  | 5,6  |
| RMF                        | 1   | 0,7  | 0  | 0    |
| CN                         | 0   | 0    | 0  | 0    |
| CS                         | 11  | 8,0  | 1  | 5,6  |
| NOG                        | 6   | 4,4  | 2  | 11,1 |
| GC                         | 3   | 2,1  | 0  | 0    |
| ECM                        | 2   | 1,4  | 1  | 5,6  |
| ENM                        | 9   | 6,6  | 0  | 0    |
| RPS                        | 0   | 0    | 0  | 0    |
| NTS                        | 0   | 0    | 0  | 0    |
| IOG                        | 1   | 0,7  | 1  | 5,6  |
| CMTR                       | 17  | 12,5 | 4  | 22,2 |
| Всего<br>Total             | 51  | 37,5 | 10   | 55,6 |

При анализе детерминант в группе пациентов с эпилепсией ассоциации с генами групп, детерминирующих деление клетки, процессы нейроонтогенеза и функционирование цитоскелета (CMTR, NOG, CS), были

отмечены практически в каждом 4-м случае (23,5 %). При этом случаи заболевания присутствовали во всех группах.

Порядка 1/3 пациентов – 42 (30,8 %) – распределились по группам ENM и NTS – детерминантам



возбудимости нейрональной мембраны и передачи возбуждения через синаптические структуры.

Тератогенез в группе ЦП— ассоциировался чаще с генами групп, детерминирующих деление клетки, процессы нейроонтогенеза и функционирование цитоскелета (CMTR, NOG, CS), — 7 (38,8 %) случаев (табл. 5).

В группе ЦП+ гены этих групп были ассоциированы с тератогенезом в 37 (27,2 %) случаях.

В существенно меньшей степени, как и при изучении ЦП, не сопровождавшихся эпилепсией, случаи заболевания были представлены в группах, имеющих отношение к регуляции клеточного обмена: GSD (регуляция процессов, расстройство которых приводит к формированию болезней накопления), RPS (регуляция белкового синтеза на рибосомах), GASM (общие аспекты регуляции обмена веществ в клетке); по 1 случаю было в группах СТ (регуляция толерантности клетки к внешним воздействиям) и RMF (регуляция функции митохондрий). Три случая были представлены в группе IOG (регуляция иммунитета и онкогенеза).

Таким образом, тератогенез в группах пациентов, не страдающих и страдающих эпилепсией, объединяет присутствие детерминант, имеющих отношение к нейроонтогенезу: CS, NOG и CMTR.

Отличительной особенностью пациентов с эпилепсией было наблюдавшееся доминирование случаев тератогенеза в группах ENM (регуляция возбудимости нейрональной мембраны) и NTS (регуляция обмена нейромедиаторов и функционирования синапсов), обеспечивающих возбудимость нейронов и проведение возбуждения между ними.

## Обсуждение

Анализ ассоциированности генов с развитием фенотипа заболевания ЦП— и ЦП+ показал задействованность в большом числе случаев детерминант, имеющих отношение к нейроонтогенезу (CS, NOG, CMTR). Поскольку клиническая картина ЦП является отражением грубого нарушения функции центральной нервной системы, мы провели анализ ассоциаций генов различных групп с тератогенезом. Вполне ожидаемым было присутствие у пациентов со структурными изменениями в мозговой ткани детерминант, имеющих отношение к пренатальному развитию мозга: CS, NOG и CMTR.

В анализе тератогенеза группы ЦП+ мы использовали 3 основных показателя: наличие структурных изменений в головном мозге (без попыток определить их природу), наличие собственно пороков развития центральной нервной системы и наличие пороков развития внутренних органов. Сопоставление структурных аномалий в головном мозге (включая пороки) и пороков развития внутренних органов позволило нам делать выводы о специфичности влияния генных нарушений именно на онтогенез центральной нервной системы.

В наибольшей степени случаи со структурными изменениями в головном мозге были представлены в группе CMTR (детерминанта процессов клеточного деления). При этом имеющиеся аномалии строения были классифицированы как пороки развития центральной нервной системы лишь практически в каждом 5-м случае, тогда как пороки развития внутренних органов присутствовали во всех случаях, что указывает на наличие однозначной связи между тератогенезом во внутренних органах и образованием структурных аномалий в мозге. Таким образом, мы обоснованно можем считать структурные аномалии головного мозга у пациентов данной группы следствием тератогенеза и не искать причину их возникновения в воздействии внешнесредовых патогенетических факторов.

Также мы можем полагать, что детерминанты данной группы, имея определенный тератогенный потенциал, распространяют его на нейроонтогенез в меньшей степени, чем на онтогенез внутренних органов, в результате чего изменения в мозге не принимают форму «признанных» и описанных пороков его развития, оставаясь в границах «просто» структурных аномалий. Все это выглядит довольно странно с учетом того, что мы имеем дело с детерминантой процессов деления клетки: модификации хроматина, транскрипции и трансляции, нарушения которых ожидаемо должны были привести к распространенному тератогенезу независимо от локализации, функции и онто-филогенетической принадлежности к той или иной закладке (происхождению из того или иного зародышевого листка).

Вполне ожидаемо проявила себя в оценке тератогенеза и детерминанта образования и функционирования цитоскелета (CS) — 13 случаев аномалий структуры головного мозга, из которых 10 признаны описанными ранее пороками развития. В 10 случаях описанные изменения сопровождались пороками развития внутренних органов. Таким образом, ассоциированность с тератогенезом в отношении внутренних органов была аналогичной ассоциированности с формированием пороков развития головного мозга. При этом в группе детерминант цитоскелета по частоте встречаемости в нашем материале превалировали гены тубулина, тогда как связь с геном актина была выявлена нами только в 1 случае.

Тем не менее в литературе можно найти указания на ассоциированность генов актиновой группы с фенотипическими расстройствами, в том числе с тератогенезом. Так, есть указания на ассоциированность гена *ACTG1* актина гамма 1 с микроцефалией. Почти все пациенты с мутациями *ACTG1* и около 60 % пациентов с мутациями *ACTB* имели некоторую степень пахирии с переднезадним градиентом тяжести и, редко, лиссэнцефалию или нейрональную гетеротопию (т.е. проявления расстройств нейрональной миграции), отсутствие мозолистого тела и гипоплазию червя мозжечка, а также колобому [3].

Наряду с пороками развития головного мозга отмечались проявления умственной отсталости и эпилептического процесса, при этом в части случаев они сочетались с поражениями опорно-двигательного аппарата: уменьшением мышечной массы плечевого пояса и прогрессирующей тугоподвижностью в суставах, проявлениями врожденного артрогриппоза. Умственная отсталость и эпилепсия различались по степени тяжести и в значительной степени коррелировали с аномалиями центральной нервной системы [21].

Кроме того, что особенно важно в нашем обсуждении, для цереброфронтально-лицевого синдрома Барайцера–Винтера характерны и проявления тератогенеза внутренних органов: сердца, почек, а также костно-мышечной системы [5, 23, 28].

Все вышеперечисленное делает абсолютно адекватным объединение детерминантной группы генов по признаку регуляции образования и функционирования цитоскелета. Ассоциированность генов групп как тубулина, так и актина в тератогенезе на организменном уровне определяется, видимо, тем, что и тубулин, и актиновые белки формируют элементы клеточного каркаса: первый — микротрубочки, вторые — микрофиламенты. Кроме того, и те, и другие участвуют в формировании митотического веретена (веретена деления), причем микротрубочки формируют собственно веретено, а актиновые микрофиламенты — контрактильное кольцо [7].

Кроме того, известна роль актиновых белков в формировании филоподий, играющих большую роль в процессе ориентации аксона при спрутинге. Именно актиновые структуры, радиально расположенные на кончике аксона, являются местом фиксации рецепторов, обеспечивающих хемотаксис.

Конечно, в такой ситуации понятен интерес к участию в расстройствах нейроонтогенеза генов, детерминирующих белки промежуточных волокон: цитокератины, десмин, виментин, кислый фибриллярный гликопротеин и нейрофиламент. К сожалению, среди ассоциированных генов в наших исследованиях мы не обнаружили гены, детерминирующие синтез этих белков.

Таким образом, мы имеем основания полагать, что тератогенез во многом определяется правильной организацией цитоскелета, а также формированием и функционированием веретена деления (митотического веретена).

При изучении группы пациентов, страдающих эпилепсией, довольно неожиданными для нас явились ассоциации с тератогенезом генов, детерминирующих возбуждение нейрональной мембраны. В 13 случаях присутствия этих детерминант были выявлены структурные изменения в головном мозге, не классифицированные как пороки его развития, в 9 — пороки развития головного мозга и в 10 — пороки развития внутренних органов. Участие данных детерминант в нарушении

нейроонтогенеза было не вполне ожидаемым, а ассоциированность с тератогенезом во внутренних органах указывает на общность функционирования одиночных ионных каналов в онтогенезе с тератогенезом на организменном уровне.

Роль одиночных ионных каналов в функционировании любых клеточных структур любой ткани и любого органа огромна. Они имеют общеорганизменное значение как механизм реактивности и адаптивности (известны каналы, реагирующие на изменение потенциала, рецепторуправляемые, одно- и многоионные, активные и пассивные (каналы утечки)). В настоящее время описано более 240 видов ионных каналов, и их изучение уже сформировалось в отдельное направление клеточной физиологии. Все более расширяются представления клиницистов о каналопатиях [20, 27, 29] — они описаны среди патологических состояний почек, вариантов гипогликемии новорожденных, наследственных разновидностей остеопетроза, при сердечных аритмиях, миотонических расстройствах (врожденной парамииотонии Эйленбурга). С учетом тотальной распространенности ионных каналов (точнее, обязательности их присутствия в мембране каждой живой клетки) вопрос об ассоциации каналопатий с тератогенезом становится не столь фантастическим, однако более 240 каналов означает более 240 белков и более 240 генов. В такой ситуации ассоциированность с тератогенезом, более того — на организменном уровне, — генов, детерминирующих ионные каналы только лишь в мембране нейрона, вызывает массу вопросов, на которые мы пока, к сожалению, ответить не можем. Или, в качестве предположения, можем думать, что возбудимость мембраны является настолько мощным физиолого-цитологическим фактором, что ее нарушения в процессе онтогенеза общего, а не только нейроонтогенеза, приводят к тератогенезу на организменном уровне. Данный механизм может реализовываться на самых ранних этапах онтогенеза с эффектом лавинообразного нарастания в процессе развития изначально дефектной по признаку состоятельности ионных каналов клеточной массы.

Таким образом, мы уже можем сформировать 2 патогенетические модели грубых врожденных поражений центральной нервной системы, имеющие в исходе фенотип ЦП: модель ЦП с эпилепсией и модель ЦП без эпилепсии. Признаком, кардинально различающим эти модели, является присутствие в детерминантных группах генов, регулирующих возбудимость нейрональной мембраны (*SCN1A*, *SCN1A*, *SCN8A*, *KCNQ2*, *KCNQ2*, *KCNT1*, *KDM6A*, *HCN1*, *KCNC1* и др.). Таким образом, ЦП с эпилепсией и ЦП без эпилепсии — заболевания, обособленные патогенетически, имеющие во многом различную природу.

Доказательством тому является не только участие генов каналопатий в формировании эпилептического

процесса. Наоборот, различие заболеваний только по данному признаку сделало бы картину слишком упрощенной, предполагая, что если в группу детерминант ЦП входят гены каналопатий, формируется ЦП с эпилепсией, а если не входят — ЦП без эпилепсии. Но это было бы слишком просто. Осложняет картину ассоциированность генов каналопатий с тератогенезом в центральной нервной системе, и еще более осложняет ее ассоциированность генов каналопатий с тератогенезом общим, на уровне органогенеза.

За счет каких механизмов осуществляется влияние генов каналопатий на общий органогенез, мы сейчас предположить не можем, но именно данный феномен показывает, что эти 2 модели — ЦП без эпилепсии и ЦП с эпилепсией — имеют кардинально различающийся патогенез на уровне патологии генома.

Таким образом, мы имеем все основания подвергнуть сомнению устоявшуюся формулу, согласно которой эпилепсия при ЦП есть следствие органического поражения мозга, предоставив основания (хотя бы и начального уровня), указывающие на возможность иного механизма: либо ЦП и эпилепсия в данной группе патогенетически ассоциированы, либо в данном случае ЦП является следствием, но не самой эпилепсии, а аномалии генов, детерминирующих формирование каналопатий.

В группе ЦП— из групп генов, детерминирующих возбудимость нейрональной мембраны и передачу возбуждения (ENM и NTS), была замечена только одна — NTS, и только в единичном случае. Это позволяет нам, даже с учетом разницы в объемах групп, предположить различия в патогенезе ЦП— и ЦП+ подгрупп врожденных ЦП. Фенотип при этом определяется набором детерминант: в патогенезе ЦП— и ЦП+ доминируют детерминанты, имеющие отношение к нейроонтогенезу (CS, NOG и CMTR), однако в случае ЦП+ они

дополняются детерминантами возбудимости нейрональной мембраны и синаптической передачи, что определяет патогенетическое и клиническое своеобразие врожденных ЦП, сопровождающихся эпилептическим процессом.

## Выводы

Анализ данных по генетическим аспектам патогенеза тяжелых перинатальных поражений головного мозга с исходом в фенотип врожденного ЦП позволил сформулировать концепцию нейротропного генома:

1. Формирование фенотипа перинатальных поражений головного мозга может происходить под влиянием генетических нарушений.
2. Влияние на формирование перинатальных поражений головного мозга может происходить двояко: а) путем прямого влияния генома на формирование головного мозга; б) путем опосредованного влияния генома (например, через генетически детерминированные расстройства гемостаза с развитием интракраниальных геморрагий).
3. Существует множество генов, ассоциированных с развитием фенотипа перинатального поражения головного мозга. По механизмам влияния детерминируемых ими признаков данные гены можно разделить на 13 групп (см. классификацию групп генов).
4. Различные варианты нарушения генного влияния могут приводить к развитию как синдромальной патологии, так и несиндромальных форм перинатального поражения головного мозга.
5. Развитие перинатального поражения головного мозга с исходом в детский ЦП представляет собой неспецифический эффект нарушения генного влияния на нейроонтогенез и/или состояние плода в процессе родов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Соколов П.Л., Чебаненко Н.В., Зыков В.П. и др. Врожденные церебральные параличи: генетическая природа и нозологическая целостность. Русский журнал детской неврологии 2020;15(3–4):65–77. DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-3-4-65-77
2. Sokolov P.I., Chebanenko N.V., Zykov V.P. et al. Congenital cerebral palsy: genetic cause and nosological integrity. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2020;15(3–4):65–77. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-3-4-65-77
3. Chegodayev D.A., Lvova O.A., Baranov D.A. Генетические аспекты патогенеза детского церебрального паралича. Системная интеграция в здравоохранении 2012;3(17):52–60. Chegodayev D.A., Lvova O.A., Baranov D.A. Genetic aspects of the pathogenesis of cerebral palsy. Sistemnaya integratsiya v zdoravookhraneni = System Integration in Healthcare 2012;3(17):52–60. (In Russ.)
4. Baraitser M., Winter R.M. Iris coloboma, ptosis, hypertelorism, and mental retardation: a new syndrome. J Med Genet 1988;25(1):41–3. DOI: 10.1136/jmg.25.1.41
5. Bi D., Chen M., Zhang X. et al. The association between sex-related interleukin-6 gene polymorphisms and the risk for cerebral palsy. Neuroinflammation 2014;11:100. DOI: 10.1186/1742-2094-11-100
6. Chacon-Camacho O.F., Barragán-Arévalo T., Villarroel C.E. et al. Previously undescribed phenotypic findings and novel ACTG1 gene pathogenic variants in Baraitser–Winter cerebrofrontofacial syndrome. Eur J Med Genet 2020;63(5):103877. DOI: 10.1016/j.ejmg.2020.103877
7. Fong C.Y.I., Mumford A.D., Likeman M.J., Jardine F.E. Cerebral palsy in siblings caused by compound heterozygous mutations in the gene encoding protein C. Dev Med Child Neurol 2010;52(5):489–93. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2010.03618.x



7. Garduno-Robles A., Alata M., Piazza V. et al. MRI Features in a Rat Model of H-ABC Tubulinopathy. *Front Neurosci* 2020;14:555. DOI: 10.3389/fnins.2020.00555
8. Hou R., Ren X., Wang J., Guan X. TNF- $\alpha$  and MTHFR polymorphisms associated with cerebral palsy in chinese infants. *Mol Neurobiol* 2016;53(10):6653–8. DOI:10.1007/s12035-015-9566-7
9. Hyde T.M., Lipska B.K., Ali T. et al. Expression of GABA signaling molecules KCC2, NKCC1, and GAD1 in cortical development and schizophrenia. *J Neurosci* 2011;31:11088–95. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1234-11.2011
10. Kakinuma N., Zhu Y., Wang Y. et al. Kank proteins: structure, functions and diseases. *Cell Mol Life Sci* 2009;66:2651–9. DOI: 10.1007/s00018-009-0038-y
11. Lee R.W., Poretti A., Cohen J.S. et al. A diagnostic approach for cerebral palsy in the genomic era. *Neuromolecular Med* 2014;16(4):821–44. DOI: 10.1007/s12017-014-8331-9
12. Lerer I., Sagi M., Meiner V. et al. Deletion of the *ANKRD15* gene at 9p24.3 causes parent-of-origin-dependent inheritance of familial cerebral palsy. *Hum Mol Genet* 2005;14:3911–20. DOI:10.1093/hmg/ddi415
13. Lien E., Andersen G., Bao Y. et al. Genes determining the severity of cerebral palsy: the role of single nucleotide polymorphisms on the amount and structure of apolipoprotein E. *Acta Paediatr* 2015;104(7):701–6. DOI: 10.1111/apa.1298346
14. MacLennan A.H., Lewis S., Moreno-De-Luca A. et al. Genetic or other causation should not change the clinical diagnosis of cerebral palsy. *J Child Neurol* 2019;34(8):472–6. DOI: 10.1177/0883073819840449
15. Mahley R.W., Weisgraber K.H., Huang Y. Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(15):5644–51. DOI: 10.1172/JCI28632
16. McMichael G., Bainbridge M.N., Haan E. et al. Whole-exome sequencing points to considerable genetic heterogeneity of cerebral palsy. *Mol Psychiatry* 2015;20(2):176–82. DOI: 10.1038/mp.2014.189
17. Moreno-De-Luca A., Ledbetter D.H., Martin C.L. Genetic insights into the causes and classification of the cerebral palsies. *Lancet Neurol* 2012;11(3):283–92. DOI: 10.1016/s1474-4422(11)70287-3
18. Mutch L., Alberman E., Hagberg B. et al. Cerebral palsy epidemiology: where are we now and where are we going? *Dev Med Child Neurol* 1992;34(6):547–51. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1992.tb11479.x
19. Nelson K.B., Dambrosia J.M., Iovannisci D.M. Genetic polymorphisms and cerebral palsy in very preterm infants. *Pediatr Res* 2005;57(4):494–9. DOI:10.1203/01.PDR.0000156477.00386.E7.
20. Park J., Koko M., Hedrich U.B.S. et al. *KCNK1*-related disorders: new de novo variants expand the phenotypic spectrum. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6(7):1319–26. DOI: 10.1002/acn3.50799
21. Poirier K., Martinovic J., Laquerrière A. et al. Rare *ACTG1* variants in fetal microdysgenesis. *Eur J Med Genet* 2015;58(8):416–8. DOI: 10.1016/j.ejmg.2015.06.006
22. Rajatleka S., Odd D., Robinson M.T. et al. Variants of the EAAT2 glutamate transporter gene promoter are associated with cerebral palsy in preterm infants. *Mol Neurobiol* 2018;55(3):2013–24. DOI: 10.1007/s12035-017-0462-1
23. Riviere J.-B., van Bon B. W. M., Hoischen A. et al. *De novo* mutations in the actin genes *ACTB* and *ACTG1* cause Baraitser–Winter syndrome. *Nat Genet* 2012;44(4):440–4, S1–2. DOI: 10.1038/ng.1091
24. Rosello M., Caro-Llopis A., Orellana C. et al. Hidden etiology of cerebral palsy: genetic and clinical heterogeneity and efficient diagnosis by next-generation sequencing. *Pediatr Res* 2020;11. DOI: 10.1038/s41390-020-01250-3
25. Sun L., Xia L., Wang M. et al. Variants of the *OLIG2* gene are associated with cerebral palsy in chinese han infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neuromolecular Med* 2019;21(1):75–84. DOI:10.1007/s12017-018-8510-1
26. Takezawa Y., Kikuchi A., Haginoya K., Kure S. Reply to: A genomic cause of cerebral palsy should not change the clinical classification. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5(8):1012. DOI: 10.1002/acn3.585
27. Thakran S., Guin D., Singh P. et al. Genetic landscape of common epilepsies: advancing towards precision in treatment. *Int J Mol Sci* 2020; 21(20): 7784. doi: 10.3390/ijms21207784
28. Verloes A., Di Donato N., Masliah-Planchon J. et al. Baraitser–Winter cerebrofrontofacial syndrome: delineation of the spectrum in 42 cases. *Eur J Hum Genet* 2015;23(3):292–301. DOI: 10.1038/ejhg.2014.95
29. Zhang J., Kim E.C., Chen C. et al. Identifying mutation hotspots reveals pathogenetic mechanisms of KCNQ2 epileptic encephalopathy. *Sci Rep* 2020;10(1):4756. DOI: 10.1038/s41598-020-61697
30. Zhu Q., Ni Y., Wang J. et al. Identification of pathways and genes associated with cerebral palsy. *Genes Genomics* 2018;40(12):1339–49. DOI: 10.1007/s13258-018-0729-6

#### ORCID авторов / ORCID of authors

П.И. Соколов / P.L. Sokolov: <https://orcid.org/0000-0002-0625-1404>

Н.В. Чебаненко / N.V. Chebanenko: <https://orcid.org/0000-0002-7231-0249>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование выполнено без спонсорской поддержки.  
**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. Н.В. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы».  
**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasenetsky, Department of Healthcare of Moscow.

**Статья поступила:** 15.06.2022. **Принята к публикации:** 25.10.2022.  
**Article submitted:** 15.06.2022. **Accepted for publication:** 25.10.2022.