

Врожденные церебральные параличи: генетическая природа и нозологическая целостность

П.Л. Соколов¹, Н.В. Чебаненко², В.П. Зыков², И.В. Канивец^{2, 3},
А.Г. Притыко¹, П.А. Романов¹

¹ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. Н.В. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119620 Москва, ул. Авиаторов, 38;
²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;
³ООО «Геномед»; Россия, 115093 Москва, Подольское шоссе, 8

Контакты: Наталья Владимировна Чебаненко nataqwe@yandex.ru

В обзоре представлен анализ 73 полнотекстовых статей, источником которых были базы Medline, OMIM, NCBI, Pubmed, Scopus, eLibrary.ru. Рассмотрены и проанализированы данные исследований основных патогенетических механизмов формирования фенотипа церебральных параличей (ЦП): несбалансированных хромосомных аномалий, однонуклеотидных структурных вариантов в ядерном и митохондриальном геноме полиморфизмов, ассоциированных с развитием фенотипа ЦП. Подробно рассмотрены эпигенетические влияния на геном, а также влияния генома на механизмы эпигеномного регулирования. Приведены данные о генетической детерминированности сопутствующей патологии и реактивности на лечебные тактики.

Детальное изучение использованных материалов позволило авторам прийти к следующим заключениям:

- 1) в патогенез фенотипа ЦП включено большое количество генов, детерминирующих нарушения клеточного метаболизма, нейроонтогенеза, устойчивость мозга к гипоксии и др.;
- 2) вовлечению в патогенез ЦП подвержены в том числе гены, аномалии которых формируют описанную синдромальную патологию;
- 3) разнонаправленность и широта воздействия пула генов с исходом в синдромологически отчетливую конкретную картину ЦП позволяют предложить концепцию нейротропного генома;
- 4) механизмы вовлечения известного на настоящий момент ассоциированного с ЦП пула генов могут быть различными — от несбалансированных хромосомных аномалий до нарушения регуляции геномно-эпигеномных взаимодействий;
- 5) различные группы генов могут дифференцированно влиять на формирование отдельных синдромов в общей картине фенотипа ЦП;
- 6) имеются данные, указывающие на генетическую детерминированность склонности к контрактуобразованию, фармако-реактивности на препараты, снижающие мышечный тонус, реактивности на абилитационное воздействие;
- 7) геномно-эпигеномные взаимовлияния, в норме обеспечивающие максимальную эффективность адаптации организма к условиям окружающей среды, при патологии увеличивают вероятность возникновения регуляторных поломок, которые, затрагивая компетентные гены, приводят к формированию фенотипа ЦП;
- 8) разделение фенотипов ЦП по принципу генетической детерминированности и исключение из диагноза ЦП генетически детерминированных случаев развития фенотипа некорректно.

В качестве причины увеличения частоты встречаемости ЦП выделяются 2 группы антропогенных влияний на рост числа мутаций и иных генных аномалий, выявляемых *de novo* в процессе исследований: 1) антропогенное воздействие на окружающую среду, увеличивающее количество аномалий генома *de novo*; 2) антропогенное (в том числе ятрогенное) воздействие посредством технологий, направленных на сохранение жизни, жизнеспособности и репродуктивной способности носителей аномалий генома, приводящее к фиксации этих аномалий в геноме популяции.

Сформулирован парадокс, согласно которому при наличии технологий, способных сохранять жизнь носителям аномального генома, технологии коррекции генома *in vivo* только начинают вводиться в практику. На основании этого делается вывод о необходимости активизации поисков воздействия на геном и эпигеном как единственно возможных вариантов снижения частоты развития ЦП за счет активного предупреждения на пренатальном этапе и эффективной коррекции формирующегося фенотипа.

Ключевые слова: церебральный паралич детский, генетика церебральных параличей, эпигенетика церебральных параличей, патогенез церебральных параличей

Для цитирования: 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.

CONGENITAL CEREBRAL PALSY: GENETIC CAUSE AND NOSOLOGICAL INTEGRITY

P.L. Sokolov¹, N.V. Chebanenko², V.P. Zykov², I.V. Kanivets^{2,3}, A.G. Prityko¹

¹V.F. Voyno-Yasenetskiy Research and Practical Center of Specialized Care for Children, Moscow Healthcare Department; 38 Aviatorov St., Moscow 119620, Russia;

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

³Genomed LLC; 8 Podolskoe shosse, Moscow 115093, Russia

The review provides an analysis of 73 full-text articles, the source of which was the Medline, OMIM, NCBI, Pubmed, Scopus, eLibrary.ru databases. The data of studies of the main pathogenetic mechanisms of the formation of the cerebral palsy (CP) phenotype, such as chromosomal aberrations, copy number variations, single nucleotide polymorphisms, associated with the development of the CP phenotype, are reviewed and analyzed. Epigenetic effects on the genome, as well as the effects of the genome on the mechanisms of epigenomic regulation, are examined in detail. The data on the genetic determinism of concomitant pathology and reactivity to therapeutic tactics are presented.

Based on the study of data from numerous studies, the authors draw the following conclusions:

- 1) the pathogenesis of the phenotype of CP includes a large number of genes that determine violations of cellular metabolism, neuroontogenesis, brain resistance to hypoxia, etc;
- 2) genes whose abnormalities form a syndromic pathology are involved in the pathogenesis of CP;
- 3) the multidirectionality and breadth of the effects of the gene pool with the outcome in a syndrome-specific distinctive picture of the CP allows us to propose the concept of a neurotropic genome;
- 4) the mechanisms of gene involvement can vary from aberrations to epigenetic imbalances;
- 5) different groups of genes can differentially influence the formation of individual syndromes in the phenotype of CP;
- 6) there are data indicating a genetic determinism of the tendency to contracture, pharmacoreactivity to drugs that reduce muscle tone, reactivity to habilitation effects;
- 7) genomic-epigenomic interactions normally ensure the body's adaptation to environmental conditions, and with pathology, they increase the likelihood of regulatory breakdowns that lead to the formation of a CP phenotype;
- 8) the exclusion from the diagnosis of CP of genetically determined cases of phenotype development is incorrect.

The authors present two anthropogenic reasons for the increase in the frequency of occurrence of de novo identified gene abnormalities: 1) anthropogenic impact on the environment, increasing the number of anomalies of the genome de novo; 2) iatrogenic effects of technologies for preserving life, vitality and reproductive ability of carriers of genomic anomalies. This effect leads to the fixation of anomalies in the genome of the population.

A paradox is formulated, according to which, in the presence of technologies capable of preserving the life of carriers of genomic anomalies, in vivo technologies for genome correction are only just beginning to be put into practice. Based on this, it is concluded that it is necessary to intensify the development of methods for prenatal diagnosis and gene therapy of CP.

Key words: cerebral palsy, genetics of cerebral palsy, epigenetics of cerebral palsy, the pathogenesis of cerebral palsy

For citation: Sokolov P.L., Chebanenko N.V., Zykov V.P. et al. Congenital cerebral palsy: genetic cause and nosological integrity. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2020;15(3-4):65-77. (In Russ.).

Введение

Проблематика врожденных церебральных параличей (ЦП) в течение многих лет не теряет актуальности. С ростом наших познаний не только в клинических, но и в базисных дисциплинах значимость ее возрастает. Определяется это бурным прогрессом в изучении патогенетических механизмов, а также перспективностью разработок по генной терапии у пациентов с ЦП.

В 60 % случаев развитие ЦП определяется такими вполне понятными факторами, как недоношенность, гипоксически-ишемическое поражение мозга, внутриутробная инфекция, перинатальный инсульт.

В качестве наиболее значимого этиологического фактора рассматривается глубокая недоношенность (22–25 нед гестационного возраста).

В данном случае вопросы предупреждения развития патологии лежат в клинической сфере [6]. Однако в 30–40 % случаев выявить этиологический фактор развития ЦП не представляется возможным, что определяет многолетний интерес к исследованию генетических аспектов генеза данной патологии [15].

Более того, по мнению А.Н. MacLennan и соавт., «этот общий миф (миф о негенетической природе) сдерживает исследование причинно-следственной связи в развитии врожденных церебральных параличей» [37]. До недавнего времени лишь 1–2 % врожденных ЦП (в основном семейных) связывались с мутациями. Сейчас же бурное развитие методов ДНК-диагностики позволило выявить генетическую детерминированность в более широком диапазоне [37].

В настоящее время все большее число исследований выявляет возможные варианты генетических нарушений в семьях с ЦП, а также в отдельных спорадических случаях. Секвенирование следующего поколения помогает клиницистам в постановке конкретных молекулярных диагнозов, предоставляя в будущем возможности для индивидуального лечения и принятия обоснованных репродуктивных решений [61].

Последние достижения в области секвенирования РНК позволили описывать и анализировать транскрипты. Крупные консорциумы, такие как Проект 1000 геномов и Проект ENCODE (ENCyclopedia Of DNA

Elements), создают все более и более обширные карты генома. Интеграция данных о генетических вариациях и обширная аннотация функциональных геномных элементов, а также способность измерять глобальную транскрипцию позволяют проанализировать влияние генетических вариантов на экспрессию генов. Интеграция данных о вариативности генома и идущее широким фронтом описание его функциональных элементов, а также появившиеся возможности по оценке глобальной транскрипции позволяют понять влияние генетической вариативности на экспрессию генов [19].

Несомненность участия в патогенезе ЦП генетических механизмов подтверждается широкими популяционными когортными исследованиями. Так, при анализе данных 2036 741 норвежца, 3649 из которых имели диагноз ЦП, выявлено, что риск развития ЦП в близнецовой паре при наличии заболевания у одного из близнецов составлял 15,6. В семьях с больным ребенком риск рождения ребенка с ЦП увеличивался в 9,2 раза. При изучении II линии родства показатели риска были не столь значимыми (в 1,5 раза). Еще более убедительными полученные данные становились при исключении из когорты случаев преждевременных родов [58].

А. Mogeno-De-Luca и соавт. еще в 2012 г. приводили «несколько доказательств участия генетических факторов в патогенезе церебральных параличей» [47]:

- 1) наличие подтвержденных случаев связи генных мутаций с развитием фенотипа ЦП;
- 2) более высокая частота встречаемости врожденных аномалий у лиц с ЦП (11–32 %) по сравнению со средними показателями в популяции (2–3 %) – 64,65;
- 3) более высокий риск развития фенотипа ЦП в монозиготных парах близнецов;
- 4) более высокий (примерно в 2,5 раза) риск развития ЦП при рождении детей в кровнородственных браках – 69,70;
- 5) синдромальная идентичность семейных случаев ЦП;
- 6) описание в некоторых случаях ЦП эффекта отцовского возраста, предполагающего более высокую вероятность развития геномных нарушений.

К написанию данного обзора нас побудило большое количество накопленных за последние годы данных о вариантах и механизмах влияния генетических факторов на формирование врожденных ЦП, а также не прекращающиеся в научном сообществе дискуссии о возможности классификации как детский ЦП случаев с явной генетической детерминированностью.

Цель настоящей работы – упорядочение и классификация накопленных за последние 5 лет данных по анализу участия генетических механизмов в патогенезе врожденных ЦП и выявление наиболее перспективных с научной и практической точек зрения векторов дальнейших исследований.

Основные направления поиска и правомочность включения в нозологическую группу церебральных параличей генетически детерминированных случаев

В настоящее время поиск генетических механизмов в патогенезе врожденных ЦП ведется по нескольким направлениям: выявление несбалансированных хромосомных аномалий, в том числе вариаций числа копий ДНК (copy number variations, CNV), поиск структурных однонуклеотидных вариантов (single nucleotide variants, SNV), ассоциированных с развитием фенотипа ЦП. Также все большее внимание исследователей в последние годы привлекают эпигенетические механизмы (прежде всего метилирование) и их участие в формировании клинической картины.

Бурный рост данных о генетической природе врожденных ЦП вызвал и по сей день не прекращающуюся дискуссию о правомочности применения термина «детский церебральный паралич» при формулировании диагноза в генетически детерминированных и определяемых метаболическими расстройствами случаев заболевания [47].

«Связь развития церебральных параличей с наследственными факторами выявляет растущее количество генетических исследований. Последние достижения в секвенировании следующего поколения позволяют получить упорядоченные знания о человеческом геноме достаточно быстро и не столь затратно, как ранее. Вполне вероятно, что будут выявлены новые гены, ассоциированные с развитием церебральных параличей, поскольку все больше исследователей и клиницистов используют этот подход к изучению случаев заболевания с неясными причинами. С ростом наших знаний об основных патофизиологических механизмах развития церебральных параличей растет и вероятность разработки геномно-управляемых методов лечения данной патологии» [47].

Позиция авторов приведенных исследований вполне понятна: ЦП составляют определенную нозологическую группу, исследование патогенеза которой продолжается, в том числе, в генетическом направлении. Иными словами, генетическая детерминированность не предполагает исключения диагноза ЦП.

Есть, однако, и другие взгляды на данную проблему. Y. Takezawa и соавт. в работе “Genomic analysis identifies masqueraders of full-term cerebral palsy” вводят термин «маскирующееся под церебральный паралич заболевание», подразумевая под этим генетически детерминированные случаи поражения центральной нервной системы. В качестве параметров исключения они предложили доношенность и отсутствие специфических изменений по данным магнитно-резонансной томографии. Проведя фильтрацию по этим признакам, они получили патогенные/вероятные патогенные варианты-кандидаты в 9 (52,9 %) из 17 случаев в 8 генах: *CTNNA1*, *CYP2U1*, *SPAST*, *GNAO1*, *CACNA1A*, *AMPD2*,

STXBP1 и *SCN2A*. Пять из этих вариантов были идентифицированы ранее, остальные — *de novo*. В выводе авторы указывают на неправомерность постановки диагноза ЦП при условии его генетической детерминированности [56].

Часто исследователями применяется такой методический прием, как исключение из когорты пациентов, имеющих в анамнезе воздействие несомненных патогенетических факторов, прежде всего в перинатальном периоде. V. Zouvelou и соавт. провели ретроспективный анализ клинических, нейрорадиологических, биохимических и молекулярных данных составленной таким образом выборки из 47 пациентов (авторы также определили их как «пациентов, маскирующих детский ЦП»). По результатам молекулярной диагностики, которой были охвачены 23 пациента, были выявлены 5 генов — *ATL1*, *SPAST*, *KIF5A*, *RTN2*, *REEP1* — спастической параплегии у пациентов с ведущим спастическим синдромом, гены *HPRT1*, *TH*, *QDPR*, *DDC* при дистонической (гиперкинетической) форме, *ADCY5* и *NIKX2-1* — при наличии хореических гиперкинезов, *CANA1A* при атактической (атонически-астатической), а также *SPG*, *PDHA1*, *NIKX2-1*, *AT*, *SLC2A1* и *SPR* при картине смешанной формы заболевания. Авторы также указывают на то, что в 14 случаях установление этиологического диагноза позволило провести этиотропное лечение [73].

Аналогичной позиции придерживаются R. W. Lee и соавт., приводящие примеры случаев у детей с дискинетическими, спастическими и атаксическими фенотипами, среди которых были пациенты с нарушениями генома [29].

Действительно, объем данных о генетической природе ЦП стремительно увеличивается в последние годы. Для внесения ясности в вопрос о нозологической форме необходимо иметь четкие представления, в том числе, о ее природе — т.е. этиологии и патогенезе. Следуя позиции Y. Takezawa и соавт., с целью диагностической чистоты следует выделить все формы с доказанной генетической природой в отдельные нозологические группы. Однако для описания нозологической формы необходимо соответствие по таким критериям, как описание достаточного числа случаев, доказанность и постоянство генотипа, достаточное постоянство фенотипических проявлений и т.д. Мы же на настоящий момент имеем постоянно нарастающий объем данных многочисленных исследований, направленных, прежде всего, на поиск корреляций или ассоциаций — определенного фенотипа с определенным генотипом. В качестве результатов исследователи приводят большое число мутаций *de novo*, описанных в единичных случаях, ассоциированных с фенотипом ЦП полиморфизмов, вариаций числа копий. Постоянно растет объем данных об эпигенетических влияниях на формирование фенотипа ЦП.

Более соответствует таким обстоятельствам точка зрения А.Н. MacLennan и соавт., согласно которой «все не прогрессирующие постоянные нарушения движения и осанки, связанные с нарушениями, возникающими в развивающемся мозге плода и младенца, могут быть описаны как церебральный паралич. Это определение церебрального паралича не должно быть изменено независимо от причины. Причины включают стабильность, полезность и точность регистров церебрального паралича, прямой доступ к услугам, финансовую и социальную поддержку, специально предлагаемую семьям с церебральным параличом, и понимание сообществом клинического диагноза. Другие нарушения развития нервной системы, например, эпилепсия, не изменили диагноз при обнаружении геномных причин. Клинический диагноз церебрального паралича должен сохраниться, если это потребует соответствующих генетических исследований, и может быть впоследствии классифицирован по этиологии» [36].

Генетическая детерминированность фенотипа церебрального паралича и формирующих его синдромов

Ассоциированные с фенотипом ЦП мутации могут находиться как в генах, известных своей связью с формированием фенотипа заболевания, так и в генах с неизвестной клинической значимостью. Высокая эффективность поиска определяется технологиями секвенирования и биоинформатического анализа. С методической точки зрения исследовательский поиск происходит по схеме изучения геномных находок у пациентов со сформировавшимся фенотипом детского ЦП.

G. McMichael и соавт. еще в 2014 г. представили по результатам анализа CNV несколько потенциально патогенных мутаций:

- 8 мутаций, наследуемых от клинически здоровой матери: делеция 751 Кб, включая *FSCB*, дупликация 1,5 Мб 7q21.13, дупликация 534 Кб 15q11.2, дупликация 446 Кб, включая *CTNND2*, дупликация 219 Кб, включая *MCPH1*, дупликация 169 Кб 22q13.33, дупликация *MC2R* размером 64 Кб и делеция в 135 п. н. *SLC06A1*;
- 3 мутации, наследуемые от клинически здорового отца: делеция 12p12.2-p12.1 размером 386 Кб, дупликация 234 Кб 10q26.13 и делеция 4 Кб *COPS3*;
- 3 мутации, механизм наследования для которых определить не удалось: делеция 157 п. н. *ACOX1*, дупликация 693 Кб 17q25.3 и дупликация 265 Кб *DAAMI* [44].

При полноэкзомном секвенировании 183 случаев ЦП исследователи идентифицировали 61 мутацию *de novo* в 43 из 98 трио. Десять мутаций *de novo* были зафиксированы в 3 ранее идентифицированных как ассоциированные с ЦП генах (*TUBA1A* ($n = 2$), *SCN8A*

($n = 1$) и *KDM5C* ($n = 1$) и в 6 новых генах-кандидатах (*AGAP1*, *JHDM1D*, *MAST1*, *NAA35*, *RFX2* и *WIP12*) – последние были определены как потенциально патогенные. Кроме того, идентифицированы 4 потенциально патогенных варианта в 2 генах *LICAM* и *PAK3* и в 2 новых кандидатных генах *CD99L2* и *TENM1*. В целом, потенциально ассоциированные с ЦП гены определены в 14 % случаев, причем половина из них выявлены *de novo*. Из выявленных генов 8 (*TUBA1A*, *ABLIM2*, *SCN8A*, *MAST1*, *UPF3B*, *LICAM*, *EPHA1*, *PAK3*) принимают участие в навигации аксонов при спрутинге, 3 (*SIPA1L1*, *SLITRK2*, *IL1RAPL1*) участвуют в белковых внутрисинаптических взаимодействиях и 2 (*MAOB*, *ADCY3*) участвуют непосредственно в синаптической передаче [43].

При исследованиях, выполненных по такому же дизайну, выявлены следующие аномалии, ассоциированные с формированием фенотипа ЦП:

- мутации 6 генов с вариациями *GAD1*, *KANK1*, *AP4M1*, *AP4E1*, *AP4B1* и *AP4S1* (ассоциированы с менделевскими формами наследования) [47];
- унаследованная от матери микродупликация 7q21.13, захватывающая гены *ZNF804B*, *MGC26647*, *STEAP1*, и микродупликация 14q23.1, захватывающая ген *DAAMI* с неопределенной клинической значимостью [44];
- ассоциированность гена *AP4B1* с ЦП [67];
- мутации в *AP4M1* [63];
- мутации гена *GAD1* (ассоциированные с развитием смешанных форм ЦП) [34];
- гомозиготная мутация р. G367D в гене *ADD3*, влияющем на гамма-аддукцию;
- мутация гена *BTD*, ассоциированная с формированием атактического синдрома [21, 24];
- гетерозиготность по 2 независимым мутациям в гене белка С (*PROC*) с дефицитом протеина С [16];
- делеции в локусе 6q25, связываемые с гипотонией, задержкой развития, глазной патологией, краниофациальными аномалиями и структурными нарушениями в мозге [51];
- мутации в *AP4S1/SPG52* с дефицитом адапторного белка 4 (AP-4) [57];
- делеции в *ANKRD15* [30];
- рекуррентные делеции 2p25.3 и 22q11.2 [9];
- миссенс-мутация *de novo* в *GAD67* [35].

В целом ряде случаев мы можем наблюдать неоднозначность получаемых разными группами исследователей результатов. Показателен анализ имеющихся данных по ассоциированности с формированием фенотипа ЦП гена *KANK1*. Большинство исследователей [23, 27, 28, 62] указывают на высокую степень ассоциированности различных мутаций этого гена с развитием фенотипа ЦП, однако исследования М.Ж. Уоллиса и соавт. не позволили установить ассоциированность неврологической патологии с небольшими дисталь-

ными интерстициальными делециями хромосомы 9p24.3, главным образом с вовлечением *KANK1* [65]. Накопление данных идущих широким фронтом исследований генома при ЦП позволяет фиксировать такой феномен, как неспецифичность влияния на фенотип нарушений генома, описанных как специфические при признанных генетических синдромах, при единственном механизме формирования геномного расстройства. В качестве примера можно привести данные по микроделеции 15q11.2 BP1-BP2 (локус Бернсайда–Батлера), ассоциированной с неврологическими, когнитивными и поведенческими расстройствами.

Делеция захватывает гены *TUBGCP5*, *CFYIP1*, *NIPA1* и *NIPA2*, локализованные на хромосоме 15. Делеции хромосомы 15 в зависимости от их происхождения могут быть причиной синдромов Прадера–Вилли и Ангельмана, известных как первые примеры импринтинга. Как правило, они вызваны делецией 15q11–q13 и проксимально расположенными точками разрыва BP1 или BP2 другого родительского происхождения. Типичная делеция 15q11–q13 включает BP1 и BP3 и типичную делецию типа II в BP2 и BP3. Весьма примечателен тот факт, что у лиц с большей делецией I типа, обнаруженной при синдромах Прадера–Вилли и Ангельмана, наблюдаются более тяжелые симптомы нарушения нейроонтогенеза по сравнению с теми, у кого делеция II типа меньше [5].

Механизмы влияния генома на развитие фенотипа ЦП могут быть двоякими – рассмотренный выше материал был посвящен «первичному» развитию клинической картины заболевания, однако ряд исследований указывают на возможность «вторичного» воздействия посредством генетической детерминированности предпосылок к формированию тяжелых последствий перинатального гипоксически-ишемического поражения мозговой ткани влиянием на аспекты клеточного обмена и процесс апоптоза [1].

Такое воздействие может осуществляться через мутации в генах, контролирующих синтез:

- интерлейкина 6 [4];
- глутамата (участие однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms, SNP) в промоторе возбуждающего переносчика аминокислот 2 (EAAT2)) [53];
- ферментов антиоксидантного ряда [14];
- индуцируемой синтетазы оксида азота [59, 69];
- аполипопротеина E [32, 50, 70];
- производных фолиевой кислоты [8].

В ряде случаев геномные аномалии в одной области могут иметь двоякое влияние на фенотип, с одной стороны, создавая предпосылки к нарушению естественного хода нейроонтогенеза, с другой – повышая, посредством влияния на процессы апоптоза, вероятность развития более тяжелых последствий гипоксически-ишемического поражения мозга [17].

Такое же двойное влияние на формирование фенотипа ЦП может осуществляться посредством регуляции механизма экспрессии генов. Н. Li и соавт. исследовали связь между вариациями нуклеотидов в области, кодирующей miRNA, с предрасположенностью к развитию ЦП. По представленным данным, повышение экспрессии miR-124 привело к менее эффективному ингибированию генов-мишеней *ITGB1*, *LAMC1* и *BECN1*, возможно, играющих важную роль в процессах нейроонтогенеза. Снижение же экспрессии miR-124 также было связано с повышенной ядерной транслокацией фактора, индуцирующего апоптоз (AIF), что создавало предпосылки увеличения апоптоза в условиях окислительного стресса при гипоксии [31].

Более того, на формирование фенотипа ЦП могут оказывать влияние не только геномные, но и транскриптомные аномалии [7].

Фенотип ЦП многообразен, и столь же многообразны влияния генома на его формирование. Многообразие возможных генных влияний на составляющие синдромов, формирующих картину ЦП, ярко показано А.М. Matthews и соавт. [41]. По данным полногеномного секвенирования были выделены группы генов, наиболее выражено ассоциированные:

- с ментальной недостаточностью (*AKT3*, *ASXL1*, *ATPIA3*, *ATP8A2*, *CHRNA1*, *CSTB*, *DGKZ*, *EHMT1*, *EPHA4*, *GCDH*, *GNAO1*, *ITPA*, *KANK1*, *KCNJ6*, *KIDINS220*, *KMT2C*, *MECP2 ACP8*, *NAA10*, *NBAS*, *PAK3*, *PALM*, *PLP1*, *PLXNA2*, *RANBP2*, *SCN3A*, *SPAST*, *TBCK*, *TCF4*, *TMEM67*, *TUBB4A*, *WDR45*, *ACP7*, *ACP24*);
- с патологическими изменениями в неврологическом статусе, в том числе с мышечной гипертензией и атаксией (*AKT3*, *ASXL1*, *ATPIA3*, *ATP8A2*, *CSTB*, *DGKZ*, *EHMT1*, *EPHA4*, *GCDH*, *GNAO1*, *ITPA*, *KANK1*, *KCNJ6*, *KIDINS220*, *MECP2 ACP8*, *NAA10*, *NBAS*, *PAK3*, *PALM*, *PLP1*, *PLXNA2*, *RANBP2*, *SCN3A*, *SPAST*);
- с аномалиями в биохимическом или нейротрансмиссивном профиле (*AKT3*, *ATPIA3*, *CHRNA1*, *CSTB*, *DGKZ*, *EHMT1*, *GCDH*, *GNAO1*, *ITPA*, *KANK1*, *KCNJ6*, *KIDINS220*, *KMT2C*, *MECP2 ACP8* и *ACP14*, *NAA10*, *NBAS*, *PAK3*, *PALM*, *PLXNA2*, *SCN3A*, *TBCK*, *TUBB4A*, *WDR45 ACP7*, *ACP24*).

Генетическая детерминированность мультиорганной патологии с включением фенотипа церебрального паралича

При достаточной широте «функционала» затронутых изменениями генов результирующий фенотип может иметь разнообразные результаты. Примером может быть случай тяжелой генетически детерминированной мультиорганной обменной патологии при мутации в гене *SLC5A6*, кодирующем натрий-зависимый мультивитаминный транспортер человека (hSMVT), обеспечивающий усвоение биотина, пантотеновой кислоты и липоатов в различных клеточных системах.

V.S. Subramanian и соавт. обнаружили мутации в генах *R94X* и *R123L* у ребенка 15 мес с ЦП, микроцефалией и структурными изменениями головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии, с иммунодефицитом, тяжелым гастроэзофагеальным рефлюксом, требующим гастростомии, остеопорозом и патологическими переломами костей [55].

Мутация в гене *PAX8* ассоциирована с развитием фенотипа синдрома мозг – легкое – щитовидная железа с тяжелой дыхательной недостаточностью, эпилепсией и отставанием в развитии [20].

Генетическая детерминированность отдельных синдромов в картине фенотипа церебрального паралича

Особое место при изучении патологических фенотипов отводится атонически-астатическому синдрому. Он, как полагают, наследуется как аутосомно-рецессивный признак. В настоящее время частота обнаружения мутаций *de novo* при данном расстройстве существенно возросла, и у 40 % пациентов выявлены мутации в генах, ассоциированных с синдромами семейной атаксии [2]. R.P. Schnekenberg и соавт. при обследовании пациентов с атактическим синдромом выявили мутации *de novo*, связанные с эффектом отцовского возраста, в генах *KCNC3*, *ITPR1* и *SPTBN2* [54]. G. McMichael и соавт. у всех обследованных пациентов с доброкачественной наследственной хореей выявили мутации в гене *NKX2-1* и, кроме того, указали на возможность наличия такой мутации в популяции больных атактической и дискинетической формами ЦП [45].

Наследственная детерминированность симметричных форм ЦП воспринимается вполне «биологично». Наследственный механизм формирования врожденного гемипареза вызывает вполне объяснимые сомнения, поскольку формирование его привычнее связывается с мозговыми катастрофами в позднем пренатальном, натальном и раннем постнатальном периодах. M. Zarrei и соавт. при обследовании пациентов с врожденными гемипарезами обнаружили CNV *de novo* или нарушения в геноме половых хромосом, влияющие на участвующие в нейроонтогенезе гены, такие как *GRIK2*, *LAMA1*, *DMD*, *PTPRM*, *DIP2C* [72].

Имеются данные, указывающие на генетическую детерминированность склонности к контрактуобразованию, фармакоактивности на препараты, снижающие мышечный тонус, реактивность на реабилитационное воздействие.

Спастичность является не только одной из наиболее ярких составляющих клинической картины врожденного ЦП. В ряде случаев создается впечатление о несоответствии ее выраженности глубине моторного дефицита. То же можно сказать и о контрактурах, быстро развивающихся и сопровождающих больного

в течение всей его жизни. Данные F. von Walden и соавт. показали повышение содержания провоспалительных цитокинов и экспрессию генов, участвующих в синтезе внеклеточного матрикса (ЕСМ), уменьшение количества сателлитных клеток, связанные со сниженным уровнем факторов транскрипции РНК-полимеразы I, пре-рРНК 45s и 28S рРНК у больных спастическими формами ЦП [64].

J. Pingel и соавт. при исследовании возможной генетической детерминированности специфических особенностей обмена мышечной ткани, способствующей выраженному контрактуобразованию, выделили у больных спастическими формами ЦП типы коллагена, в большей степени заинтересованные в контрактуобразовании (4, 5, 6 и 9-й типы), и кодирующие их гены-кандидаты [52].

M.J. McLaughlin и соавт. также у пациентов со спастическими формами ЦП выявили мутацию гена *ABCC9*, влияющую на клиренс орального баклофена, определяющий реактивность спастического синдрома на терапию [42].

У детей с гемипаретической формой ЦП выявлена статистически значимая связь между вариантами генов дофамина и результатами лечения. Дети с полиморфизмами 5 генов (*COMT*, *DAT*, *DRD1*, *DRD2*, *DRD3*), отражающими более высокую эндогенную дофаминергическую нейротрансмиссию, имели лучшие результаты абилитационного воздействия [11].

Церебральные параличи имеют фенотипическое сходство с целым рядом изученных наследственно детерминированных вариантов патологии головного мозга. Одним из таких состояний является наследственная спастическая параплегия (hereditary spastic paraplegia, HSP).

Интересный феномен был выявлен при изучении больных наследственной спастической параплегией. Один из подтипов заболевания, спастическая параплегия типа 47 (SPG47, или HSP-AP4B1), обусловлен биаллельными мутациями потери функции в гене *AP4B1*. Этот ген представляет собой субъединицу комплекса 4 белка-адаптера (AP-4), регулирующего транспорт мембранных белков. Мутации, затрагивающие все 4 субъединицы AP4 (*AP4M1*, *AP4E1*, *AP4S1*, *AP4B1*), вызывают сходный фенотип, состоящий из тетраплегического ЦП и умственной отсталости. В. Tüysüz и соавт. удалось идентифицировать 2 новые гомозиготные мутации в *AP4M1* и гомозиготную делецию в *AP4B1* в 3 парах братьев и сестер. Аномалия проявлялась фенотипически спастической тетраплегией, микроцефалией, тяжелой умственной отсталостью, расстройствами речи. Все пациенты имели сходные аномалии строения лицевого черепа. Пациенты с мутациями *AP4M1*, *AP4B1* и *AP4E1* имели общие аномалии головного мозга — асимметричную вентрикуломегалию, истончение мозолистого тела и уменьшенный объем белого вещества.

Пациенты также имели глобальное образование в гиппокампе и тонкий гиппокамп [60]. D. Ebrahimi-Fakhari и соавт. считают, что дефицит AP-4 может быть более распространенным, чем предполагалось ранее, в том числе в группах больных с ЦП [12].

Приведенные данные указывают на возможную вовлеченность в формирование фенотипа ЦП генов, ответственных за формирование описанной синдромальной патологии.

При изложении материалов проведенных исследований все сложнее придерживаться какой-либо из выбранных систем, будь то группировка по методикам исследования, по механизмам наследования либо по типу нарушений генома. Очевидно, мы приходим к осознанию того, что только механистический поиск клинко-геномных коррелятов от фенотипа ЦП не позволяет себе представить полную картину генеза данного фенотипа. В настоящее время очевидна методическая недостаточность такого подхода. Выявленные геномные аномалии не существуют сами по себе, не всегда бывают устойчивыми и повторяемыми, как геномные мутации при синдромальной патологии, ярким примером чего могут являться хромосомные полисомии.

Эпигенетические влияния на формирование фенотипа церебрального паралича

Все больше данных накапливается по эпигенетическим влияниям на геном с развитием фенотипа ЦП. Одну из ранних работ по данному вопросу представили в 2013 г. P. Khankhania и соавт. По данным секвенирования гена *IL6* и его промоторной области у 250 детей с ЦП был определен гаплотип из 7 SNP, который включает rs1800795. В рецессивной модели наследования вариантный гаплотип давал больший риск, чем одиночный вариант в rs1800795. В качестве вероятного механизма реализации риска развития фенотипа ЦП авторы предложили эпигенетический механизм метилирования, тем самым фактически представив многоуровневую модель регулирования и саморегулирования генома, в том числе и в формировании патогенных его модификаций [25].

Эпигенетические модификации изменяют экспрессию генов без изменений в последовательности ДНК, и часто это действие обратимо. Наиболее часто научные исследования затрагивают особенности процесса метилирования. Сущность процесса заключается в присоединении к цитозину метильной группы. Ответственным за это действие является фермент метилаза, обеспечивающая добавление метильной группы к цитозину, смежному с гуанином, обозначенным CpG. Группировки CpG-динуклеотидов обозначаются как CpG-островки, локализующиеся преимущественно в промоторной зоне гена. Метильная модификация цитозина также происходит в его динуклеотидных

комбинациях с аденином, цитозином или тиминном (“non-CpG” метилирование). У млекопитающих наблюдается в эмбриональных стволовых клетках, гемопоэтических клетках-предшественниках, нейронах фронтальной коры в процессе нейроонтогенеза. В целом, метилирование ДНК является обратимой модификацией, связанной с регуляцией генов, особенно когда ему подвергаются CpG-локусы, связанные с генами регуляторных областей. Метилирование ДНК может изменить экспрессию генов путем изменения уплотнения хроматина и при этом изменить доступность транскрипционных факторов. Благодаря стабильности и простоте измерения оценка метилирования широко исследуется для понимания механизмов патогенеза и прогнозирования исходов целого ряда патологических состояний.

Главный вопрос, возникающий у исследователей, — это совместимость результатов и правомочность использования анализа метилирования ДНК клеток периферической крови для изучения патогенеза церебральной патологии, так как кровь содержит несколько типов клеток (включая моноциты, лимфоциты и гранулоциты) в индивидуально переменчивых соотношениях. Кроме того, на настоящий момент неясно, являются ли эти типы клеток одинаково «эпигенетически информативными», тем более в соотношении с тканевым геномом центральной нервной системы. В исследованиях эпигенома человека было выяснено, что особенности метилирования генома клеток периферической крови не всегда и не во всем совпадают с таковыми для клеток центральной нервной системы.

По данным E. Hannon и соавт., для большинства сайтов метилирования ДНК межличностные вариации в цельной крови не являются сильным предиктором межличностных вариаций в мозге, хотя связь с кортикальными областями сильнее, чем с мозжечком [18].

По данным E. Walton и соавт. [66], большинство маркеров метилирования ДНК в периферической крови не позволяют достоверно предсказать статус метилирования ДНК мозга. Тем не менее ряд авторов указывают на допустимость проведения таких корреляций [18].

Направлением, приковывающим особое внимание исследователей, является эпигенетически передаваемое влияние воздействующих на плод пренатальных факторов на поведенческие особенности ребенка [33, 68].

В литературе имеются и данные об эпигенетических механизмах реализации последствий стресса матери в период беременности на последующее развитие плода [10, 38–40, 48, 49].

Многие авторы указывают на гиперметилирование как на наиболее часто встречающийся у больных ЦП эпигенетический феномен [3, 22]. N. Mohandas и соавт. определили признаки эпигенетического воздействия

на иммунные процессы и нейроонтогенез у детей, сформировавших фенотипическую картину ЦП [46]. Y. Yuan в 2017 г., опираясь на свои исследования, сделал вывод о том, что «развитие церебрального паралича связано с гиперметилированием промотора, который ингибирует экспрессию генов гиперметилирования» [71].

Таким образом, имеющийся объем информации позволяет думать о влиянии на развитие фенотипа ЦП многоуровневой системы геномно-эпигеномных влияний, в норме обеспечивающих адекватную адаптацию организма к условиям среды обитания, в патологии же приводящей к развитию патологических фенотипов.

Заключение

Анализ использованных нами информационных источников позволяет выделить несколько групп генов, в той или иной степени ассоциированных с развитием фенотипа ЦП:

- регуляция различных аспектов общего клеточного обмена (участие в процессах, приводящих к формированию болезней накопления, регулирование функций митохондриального аппарата): *HPRT1, TH, QDPR, PDHA1, SPR, ITPA, PRKG2, JHDM1D (KDM7A), NAA35 N, ADCY5, NAA10, GCDH*;
- регуляция процессов повреждения клеток при внешних воздействиях (в том числе при гипоксии — ишемии): *IL1B, IL-6, CSTB, DGKZ, GRIK2, EPHA4, GAD1*;
- регуляция процессов образования и функционирования цитоскелета: *TUBA1A, AGAP1, PAK3, p21 (RAC1), MAST1, SPTBN2, DMD, KANK1*;
- регуляция процессов нейроонтогенеза (нейрональной миграции, спрутинга, синаптогенеза, миелинизации, отчасти апоптоза): *KIDINS220, CDH4, PLXNA2, ITGB1, LICAM L1, ASTN1, PTPRM, PLP1*;
- регуляция процессов внутриклеточной секреции и внутриклеточного транспорта (функционирования комплекса Гольджи): *AP4M1, AP4E1, AP4B1, AP4S1, KALRN, BECN1, AP4S1 (синоним SPG52), NBAS*;
- регуляция трансмембранного транспорта: *TBC1D24, SLC2A1, ATP8A2, ABCC9, RANBP2, SLC19A3*;
- регуляция возбудимости нейрональной мембраны: *CD99L2, TENM1, ATP1A3, GNAO1, PALM, KCNJ6, SCN3A, KCNC3, SCN8A*;
- регуляция процессов синтеза белка: *RFX2, KDM5C, ASXL1, EHMT1, HNRNPD, COPS4, NKX2-1, DIP2C, HNRNPL, WIPI2, WD*;
- регуляция обмена нейромедиаторов и функционирования синапсов: *DDC, COMT, DRD1, DRD2, DRD3*;
- регуляция иммунитета и онкогенеза: *RASSF5, AKT3, CD3D*;
- регуляция процессов деления клетки (управление модификациями хроматина, процессами транскрипции, репликации и т.д.).

В совершенно особую группу можно выделить факторы «надгенного влияния» на формирование фенотипа ЦП: микроРНК miR-124, участвующую в посттранскрипционной экспрессии генов, и 2 гена, имеющие отношение к регуляции процессов метилирования генома: *EHMT1* и *MESP269* [31]. Механизмы изменения функционирования этих генов могут быть различными. Описываются хромосомные аномалии, включая CNV, однонуклеотидные варианты, межгенные взаимодействия, аномалии транскриптома, эпигенетические влияния на геном.

Более того, в настоящее время Y. Yuan и соавт. показана возможность гиперметилирования ингибитора гиперметилирования [71]. И это вовсе не является тавтологией. Это положение иллюстрирует огромные возможности организма как живого целого регулировать свои функции на всех возможных уровнях — при помощи простейших аксон-рефлексов, комплекса вегетативных (автономных) нейросоматических реакций, механизмов гормонального регулирования на основе систем обратной связи, тропных гормонов передней доли гипофиза и гипоталамических рилизинг-факторов, выделяющихся в ответ на поступление триггерной информации. По приведенным данным, система эпигенетического регулирования обеспечивает пластичность генома и его адаптивные возможности, позволяющие, с одной стороны, настраивать адаптивные системы адекватно требованиям среды, с другой — приводить к формированию патологических фенотипов при ошибках регулирования. Более того, эта гипотеза существенно расширяет наше понимание глубоких принципов геномного и надгеномного регулирования за счет предполагаемой возможности геномного регулирования эпигенетической активности и наоборот. Подборка приведенных данных указывает на высокую вариабельность изменений генов, ассоциированных с формированием патологических фенотипов. Различного рода изменения в гене под разными воздействиями могут приводить к формированию как отчетливой и соответствующей всем принятым критериям синдромальной патологии, так и фенотипов ЦП, отличающихся по ряду признаков от описанного устойчивого генетически детерминированного синдрома с известными механизмами наследования. Именно поэтому в долгой череде ассоциированных с развитием фенотипа ЦП генов-кандидатов присутствуют таковые, нарушение функционального состояния которых приводит к формированию синдромальной патологии, как видно из приведенных примеров и показано на рисунке.

Все вышеперечисленное позволяет сформулировать концепцию нейротропного генома как совокупности генов, изменение активности которых под влиянием различных внешних и внутренних факторов приводит к развитию патологии центральной нервной системы, в данном случае выражающейся в синдро-

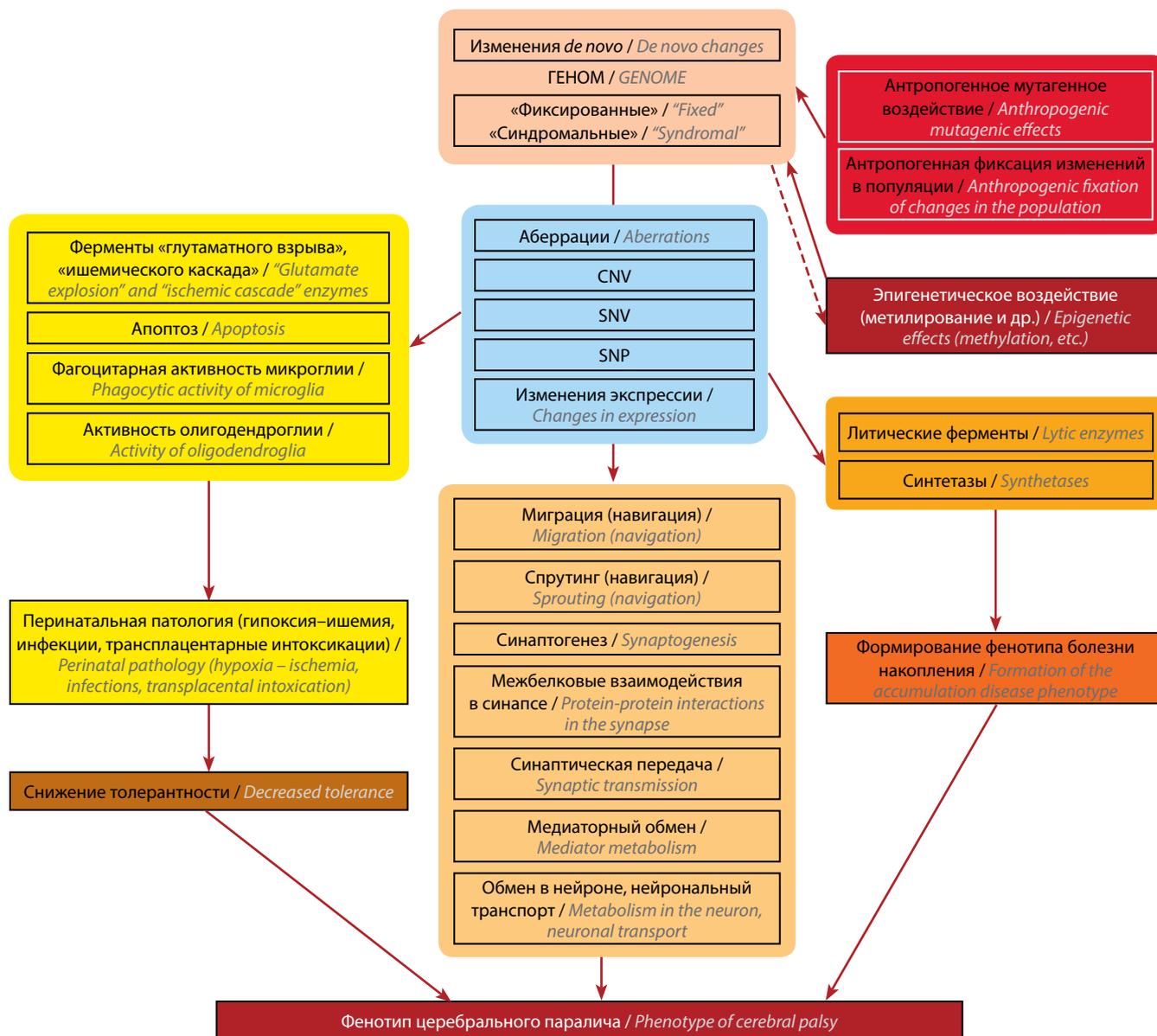
мальной картине ЦП. В рамках предложенной концепции можно выделить 3 направления влияния нейротропного генома на формирование фенотипа ЦП: на процессы нейроонтогенеза, на снижение толерантности к гипоксии — ишемии, на формирование ферментного дефекта, ведущего к формированию болезней накопления.

Различное воздействие на ген или локус ДНК, приводящее к изменению их состояния, способно как сформировать синдромальный фенотип в полном объеме, так и способствовать формированию какого-либо из его фрагментов, так или иначе укладывающихся в клиническую картину ЦП.

Огромное значение в понимании этих процессов играет упоминавшийся уже многими исследователями рост числа мутаций *de novo* [13]. Причины тому, как видится, двояки: с одной стороны, это рост наших технологических возможностей в диагностической и исследовательской работе с геномом, определяющий охват исследованиями все больших массивов, с другой — реальный рост числа мутаций в популяции, связанный с воздействием 2 антропогенных факторов. Первый фактор — влияние деятельности человека на среду, повышающее вероятность развития в данном случае антропогенных мутаций, второй — активная фиксация всего этого мутационного груза в популяционном геноме. С точки зрения сохранности здорового генотипа человеческая цивилизация находится в очень сложной ситуации. Прогресс в медицинских технологиях позволяет обеспечить возможность деторождения парам, не имевшим таких перспектив еще несколько лет назад, и сохранить плод. При наличии патологии, в том числе врожденной, мы обеспечиваем выживание детей, руководствуясь гуманистическими соображениями, закрепленными в международных актах и практиках. Все это ведет к накоплению в популяции мутационного генетического груза. Эти 2 процесса — нарастание частоты мутаций *de novo* и фактическое активное сохранение их в популяции — должны иметь противовес в виде технологий коррекции генома, которые, хотя и существуют [26], пока еще не имеют широкого распространения и должной доступности. Тем не менее приведенный, лишь узкий, фрагмент нашей деятельности в этом направлении позволяет надеяться на то, что человечество будет идти в будущее с генотипом, все более и более освобождающимся от патогенного груза.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- 1) в патогенез фенотипа ЦП включено большое количество генов, детерминирующих нарушения клеточного метаболизма, нейроонтогенеза, устойчивость мозга к гипоксии и др.;
- 2) вовлечению в патогенез ЦП подвержены, в том числе, гены, аномалии которых формируют описанную синдромальную патологию;
- 3) механизмы вовлечения известного на настоящий момент ассоциированного с ЦП пула генов могут



Функциональная схема генетической детерминированности патогенеза церебрального паралича. CNV – вариации числа копий ДНК, SNV – од-
нонуклеотидные варианты, SNP – однонуклеотидный полиморфизм
Functional scheme demonstrating genetic determinism in the pathogenesis of cerebral palsy. CNV – copy number variations, SNV – single nucleotide variants, SNP – single nucleotide polymorphisms

быть различными – от хромосомных аномалий до нарушения регуляции геномно-эпигеномных взаимодействий;

4) различные группы генов могут дифференцированно влиять на формирование отдельных синдромов в общей картине фенотипа ЦП;

5) имеются данные, указывающие на генетическую детерминированность склонности к контрактурообразованию, фармакореактивности на препараты, снижающие мышечный тонус, реактивность на абилитационное воздействие;

6) геномно-эпигеномные взаимовлияния, в норме обеспечивающие максимальную эффективность адаптации организма к условиям окружающей среды, при патологии увеличивают вероятность возникновения регуляторных поломок, которые, затрагивая компетентные гены, приводят к формированию фенотипа ЦП;

7) разделение фенотипов ЦП по принципу генетической детерминированности и исключение из диагноза ЦП генетически детерминированных случаев развития фенотипа некорректно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Притыко А.Г., Чебаненко Н.В., Соколов П.Л. и др. Врожденный спастический церебральный паралич: генетические аспекты патогенеза. *Acta Biomedica Scientifica* 2019;4(3):28–39. [Prityko A.G., Chebanenko N.V., Sokolov P.L. et al. Genetic aspects of pathogenesis of congenital spastic cerebral paralysis. *Acta Biomedica Scientifica* 2019;4(3):28–39. (In Russ.)]. DOI: 10.29413/ABS.2019-4.3.4.
2. Agarwal S., Emrick L. *De novo* mutations in patients with ataxic CP. *Pediatr Neurol Briefs* 2015;29(8):62. DOI: 10.15844/pedneurbriefs-29-8-5.
3. Bahado-Singh R.O., Vishweswaraiyah S., Aydas B. et al. Deep learning/artificial intelligence and blood-based DNA epigenomic prediction of cerebral palsy. *Int J Mol Sci* 2019;20(9):2075. DOI: 10.3390/ijms20092075.
4. Bi D., Chen M., Zhang X. et al. The association between sex-related interleukin-6 gene polymorphisms and the risk for cerebral palsy. *J Neuroinflammation* 2014;11:100. DOI: 10.1186/1742-2094-11-100.
5. Butler M.G. Clinical and genetic aspects of the 15q11.2 BP1-BP2 microdeletion disorder. *J Intellect Disabil Res* 2017;61(6):568–79. DOI: 10.1111/jir.12382.
6. Caffarelli C., Santamaria F., Di Mauro D. et al. Progress in pediatrics in 2015: choices in allergy, endocrinology, gastroenterology, genetics, haematology, infectious diseases, neonatology, nephrology, neurology, nutrition, oncology and pulmonology. *Ital J Pediatr* 2016;42(1):75. DOI: 10.1186/s13052-016-0288-x.
7. Carratala-Marco F., Andreo-Lillo P., Martinez-Morga M. et al. Clinical phenotypes associated to engrailed 2 gene alterations in a series of neuropediatric patients. *Front Neuroanat* 2018;12:61. DOI: 10.3389/fnana.2018.00061.
8. Cheng X., Li T., Wang H. et al. Methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and cerebral palsy in Chinese infants. *J Hum Genet* 2011;56(1):17–21. DOI: 10.1038/jhg.2010.127.
9. Corbett M.A., van Eyk C.L., Webber D.L. et al. Pathogenic copy number variants that affect gene expression contribute to genomic burden in cerebral palsy. *NPJ Genom Med* 2018;3(1):33. DOI: 10.1038/s41525-018-0073-4.
10. Devlin A.M., Brain U., Austin J., Oberlander T.F. Prenatal exposure to maternal depressed mood and the MTHFR C677T variant affect *SLC6A4* methylation in infants at birth. *PLoS One* 2010;5(8):e12201. DOI: 10.1371/journal.pone.0012201.
11. Diaz Heijtz R., Almeida R., Eliasson A.C., Forsberg H. Genetic variation in the dopamine system influences intervention outcome in children with cerebral palsy. *E Bio Medicine* 2018;28:162–7. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.12.028.
12. Ebrahimi-Fakhari D., Cheng C., Dies K. et al. Clinical and genetic characterization of AP4B1-associated SPG47. *Am J Med Genet A* 2018;176(2):311–18. DOI: 10.1002/ajmg.a.38561.
13. Erickson R.P. The importance of *de novo* mutations for pediatric neurological disease – it is not all in utero or birth trauma. *Mutat Res Rev Mutat Res* 2016;767:42–58. DOI: 10.1016/j.mrrev.2015.12.002.
14. Esih K., Goričar K., Dolžan V., Renner-Primec Z. The association between antioxidant enzyme polymorphisms and cerebral palsy after perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol* 2016;20(5):704–8. DOI: 10.1016/j.ejpn.2016.05.018.
15. Fahey M.S., MacLennan A.H., Kretzschmar D. et al. The genetic basis of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2017;59(5):462–9. DOI: 10.1111/dmcn.13363.
16. Fong C.Y., Mumford A.D., Likeman M.J., Jardine Ph.E. Cerebral palsy in siblings caused by compound heterozygous mutations in the gene encoding protein. *Dev Med Child Neurol* 2010;52(5):489–93. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2010.03618.x.
17. Gümüş E., Aras B.D., Çilingir O. et al. Apolipoprotein E allelic variants and cerebral palsy. *Turk J Pediatr* 2018;60(4):361–71. DOI: 10.24953/turkjped.2018.04.002.
18. Hannon E., Lunnon K., Schalkwyk L., Mill J. Interindividual methylomic variation across blood, cortex, and cerebellum: implications for epigenetic studies of neurological and neuropsychiatric phenotypes. *Epigenetics* 2015;10(11):1024–32. DOI: 10.1080/15592294.2015.1100786.
19. Haraksingh R.R., Snyder M.P. Impacts of variation in the human genome on gene regulation. *J Mol Biol* 2013;425(21):3970–7. DOI: 10.1007/s13258-018-0729-6.
20. Hermanns P., Kumorowicz-Czoch M., Grasberger J. et al. Novel mutations in the *NKX2.1* gene and the *PAX8* gene in a boy with brain-lung-thyroid syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2018;126(2):85–90. DOI: 10.1055/s-0043-119875.
21. Jeong H., Huh H.J., Youn J. et al. Ataxia-telangiectasia with novel splicing mutations in the *ATM* gene. *Ann Lab Med* 2014;34(1):80–4. DOI: 10.3343/alm.2014.34.1.80.
22. Jiao Z., Jiang Z., Wang J. et al. Whole genome scale identification of methylation markers specific for cerebral palsy in monozygotic discordant twins. *Mol Med Rep* 2017;16(6):9423–30. DOI: 10.3892/mmr.2017.7800.
23. 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.
24. Kasapkar C.S., Akar M., Ozbek M.N. et al. Mutations in *BTD* gene causing biotinidase deficiency: a regional report. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015;28(3–4):421–4. DOI: 10.1515/jpem-2014-0056.
25. Khankhanian P., Baranzini S.E., Johnson B.A. et al. Sequencing of the *IL6* gene in a case-control study of cerebral palsy in children. *BMC Med Genet* 2013;14:126. DOI: 10.1186/1471-2350-14-126.
26. Kojima K., Nakajima T., Taga N. et al. Gene therapy improves motor and mental function of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Brain* 2019;142(2):322–33. DOI: 10.1093/brain/awy331.
27. Krueger M.C., Jepperson T., Dutta S. et al. Mutations in gamma adducin are associated with inherited cerebral palsy. *Ann Neurol* 2013;74(6):805–14. DOI: 10.1002/ana.23971.
28. Kubota N., Yokoyama T., Hoshi N., Suyama M. Identification of a candidate enhancer for *DMRT3* involved in spastic cerebral palsy pathogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;496(1):133–9. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.01.011.
29. Lee R.W., Poretti A., Cohen J.S. Diagnostic approach for cerebral palsy in the genomic era. *Neuromolecular Med* 2014;16(4):821–44. DOI: 10.1007/s12017-014-8331-9.
30. Lerer I., Sagi M., Meiner V. 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.
31. Li H., Wang X.L., Wu Y.Q. et al. Correlation of the predisposition of Chinese children to cerebral palsy with nucleotide variation in pri-miR-124 that alters the non-canonical apoptosis pathway. *Acta Pharmacol Sin* 2018;39(9):1453–62. DOI: 10.1038/aps.2017.211.
32. 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 J* 2015;104(7):701–6. DOI: 10.1111/apa.12983
33. Lillycrop K.A., Costello P.M., Teh A.L. et al. Association between perinatal methylation of the neuronal differentiation regulator HES1 and later childhood neurocognitive function and behaviour. *Int J Epidemiol* 2015;44:1263–76. DOI: 10.1093/ije/dyv052.
 34. Lin S., Li T., Zhu D. et al. The association between *GAD1* gene polymorphisms and cerebral palsy in Chinese infants. *Cytol Genet* 2013;47(5):276–81. DOI: 10.3103/s0095-45271-30500-71.
 35. Lynex C.N., Carr I.M., Leek J.P. et al. Homozygosity for a missense mutation in the 67 kDa isoform of glutamate decarboxylase in a family with autosomal recessive spastic cerebral palsy: parallels with Stiff–Person Syndrome and other movement disorders. *BMC Neurol* 2004;4(1):20. DOI: 10.1186/1471-2377-4-20.
 36. 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.
 37. MacLennan A.H., Thompson S.C., Geçez J. Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(6):779–88. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.05.034.
 38. Mansell T., Novakovic B., Meyer B. et al. The effects of maternal anxiety during pregnancy on IGF2/H19 methylation in cord blood. *Transl Psychiatry* 2016;6(3):765. DOI: 10.1038/tp.2016.32.
 39. Mansell T., Vuillermin P., Ponsonby A.L. et al. Maternal mental well-being during pregnancy and glucocorticoid receptor gene promoter methylation in the neonate. *Dev Psychopathol* 2016;28(4 Pt 2):1421–30. DOI: 10.1017/S0954579416000183.
 40. Marsit C.J., Maccani M.A., Padbury J.F., Lester B.M. Placental 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase methylation is associated with newborn growth and a measure of neurobehavioral outcome. *PLoS One* 2012;7(3):e33794. DOI: 10.1371/journal.pone.0033794.
 41. Matthews A.M., Blydt-Hansen I., Al-Jabri B. et al. Atypical cerebral palsy: genomics analysis enables precision medicine. *Genet Med* 2019;21(7):1621–8. DOI: 10.1038/s41436-018-0376-y.
 42. McLaughlin M.J., He Y., Brunstrom-Hernandez J. et al. Pharmacogenomic variability of oral baclofen clearance and clinical response in children with cerebral palsy. *PMR* 2018;10(3):235–43. DOI: 10.1016/j.pmrj.2017.08.441.
 43. 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.
 44. McMichael G., Girirajan S., Moreno-De-Luca A. et al. Rare copy number variation in cerebral palsy. *Eur J Hum Genet* 2014;22(1):40–5. DOI: 10.1038/ejhg.2013.93.
 45. McMichael G., Haan E., Gardner A. et al. *NKX2-1* mutation in a family diagnosed with ataxic dyskinetic cerebral palsy. *Eur J Med Genet* 2013;56(9):506–9. DOI: 10.1016/j.ejmg.2013.07.003.
 46. Mohandas N., Bass-Stringer S., Maksimovic J. et al. Epigenome-wide analysis in newborn blood spots from monozygotic twins discordant for cerebral palsy reveals consistent regional differences in DNA methylation. *Clin Epigenetics* 2018;10:25. DOI: 10.1186/s13148-018-0457-4.
 47. 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.
 48. O'Donnell K., O'Connor T.G., Glover V. Prenatal stress and neurodevelopment of the child: Focus on the HPA axis and role of the placenta. *Dev Neurosci* 2009;31:285–92. DOI: 10.1159/000216539.
 49. O'Donnell K., Bugge Jensen A., Freeman L. et al. Maternal prenatal anxiety and down regulation of placental 11_HSD2. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37:818–26. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.09.014.
 50. O'Callaghan M.E., MacLennan A.H., Gibson C.S. Australian Collaborative Cerebral Palsy Research Group. Fetal and maternal candidate single nucleotide polymorphism associations with cerebral palsy: a case-control study. *Pediatrics* 2012;129(2):e414–23. DOI: 10.1542/peds.2011-0739.
 51. Peter B., Lancaster H., Vose C. et al. Two unrelated children with overlapping 6q25.3 deletions, motor speech disorders, and language delays. *Am J Med Genet A* 2017;173(10):2659–69. DOI: 10.1002/ajmg.a.38385.
 52. Pingel J., Andersen J.D., Christiansen S.L. et al. Sequence variants in muscle tissue-related genes may determine the severity of muscle contractures in cerebral palsy. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2019;180(1):12–24. DOI: 10.1002/ajmg.b.32693.
 53. Rajatileka 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.
 54. Schnekenberg R.P., Perkins E.M., Miller J.W. et al. *De novo* point mutations in patients diagnosed with ataxic cerebral palsy. *Brain* 2015;138(Pt 7):1817–32. DOI: 10.1093/brain/awv117.
 55. Subramanian V.S., Constantinescu A.R., Benke P.J., Said H.M. Mutations in *SLC5A6* associated with brain, immune, bone, and intestinal dysfunction in a young child. *Hum Genet* 2017;136(2):253–61. DOI: 10.1007/s00439-016-1751-x.
 56. Takezawa Y., Kikuchi A., Haginoya K. et al. Genomic analysis identifies masqueraders of full-term cerebral palsy. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5(5):538–51. DOI: 10.1002/acn3.551.
 57. Tessa A., Battini R., Rubegni A. Identification of mutations in *AP4S1/SPG52* through next generation sequencing in three families. *Eur J Neurol* 2016;23(10):1580–7. DOI: 10.1111/ene.13085.
 58. Tollånes M.C., Wilcox A.J., Lie R.T., Moster D. Familial risk of cerebral palsy: population based cohort study. *BMJ* 2014;349:g4294. DOI: 10.1136/bmj.g4294.
 59. Torres-Merino S., Moreno-Sandoval H.N., Thompson-Bonilla M.D.R. et al. Association between rs3833912/rs16944 SNPs and risk for cerebral palsy in mexican children. *Mol Neurobiol* 2019;56(3):1800–11. DOI: 10.1007/s12035-018-1178-6.
 60. Tüysüz B., Bilguvar K., Koçer N. et al. Autosomal recessive spastic tetraplegia caused by *AP4M1* and *AP4B1* gene mutation: expansion of the facial and neuroimaging features. *Am J Med Genet A* 2014;164A(7):1677–85. DOI: 10.1002/ajmg.a.36514.
 61. Van Eyk C.L., Corbett M.A., MacLennan A.H. The emerging genetic landscape of cerebral palsy. *Handb Clin Neurol* 2018;147:331–42. DOI: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00022-1.
 62. Vanzo R.J., Martin M.M., Sdano M.R., South S.T. Familial *KANK1* deletion that does not follow expected imprinting pattern. *Eur J Med Genet* 2013;56(5):256–9. DOI: 10.1016/j.ejmg.2013.02.006.
 63. Verkerk A.J., Schot R., Dumee B. et al. Mutation in the *AP4M1* gene provides a model for neuroaxonal injury in cerebral palsy. *Am J Hum Genet* 2009;85:40–52. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.06.004.
 64. Von Walden F., Gantelius S., Liu C. et al. Muscle contractures in patients with cerebral palsy and acquired brain injury are associated with extracellular matrix expansion, pro-inflammatory gene expression, and reduced rRNA synthesis. *Muscle Nerve* 2018;58(2):277–85. DOI: 10.1002/mus.26130.
 65. Wallis M.J., Boys A., Tassano E., Delatycki M.B. Small interstitial 9p24.3 deletions principally involving *KANK1* are likely benign copy number variants. *Eur*

- J Med Genet 2020;63(1):103618.
DOI: 10.1016/j.ejmg.2019.01.008.
66. Walton E., Hass J., Liu J. et al. Correspondence of DNA methylation between blood and brain tissue and its application to schizophrenia research. *Schizophr Bull* 2016;42(2):406–14. DOI: 10.1093/schbul/sbv074.
67. Wang H., Xu Y., Chen M. et al. Genetic association study of adaptor protein complex 4 with cerebral palsy in a Han Chinese population. *Mol Biol Rep* 2013;40(11):6459–67. DOI: 10.1007/s11033-013-2761-6.
68. Weaver I.C., Cervoni N., Champagne F.A. et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004;7:847–54. DOI: 10.1038/nn1276.
69. Wu Y.W., Croen L.A., Vanderwerf A. et al. Candidate genes and risk for CP: a population-based study. *N Pediatr Res* 2011;70(6):642–6. DOI: 10.1203/PDR.0b013e31823240dd.
70. Xu Y., Wang H., Sun Y. The association of apolipoprotein E gene polymorphisms with cerebral palsy in Chinese infants. *Mol Genet Genomics* 2014;289(3):411–6. DOI: 10.1007/s00438-014-0818-4.
71. Yuan Y. Study of global DNA methylation in monozygotic twins with cerebral palsy. *Pak J Pharm Sci* 2017;30(4 Suppl):1467–73.
72. Zarre I.M., Fehlings D.L., Mawjee K. et al. De novo and rare inherited copy-number variations in the hemiplegic form of cerebral palsy. *Genet Med* 2018;20(2):172–80. DOI: 10.1038/gim.2017.83.
73. Zouvelou V., Yubero D., Apostolakopoulou L. et al. The genetic etiology in cerebral palsy mimics: The results from a Greek tertiary care center. *Eur J Paediatr Neurol* 2019;23(3):427–37. DOI: 10.1016/j.ejpn.2019.02.001.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

В.П. Зыков / V.P. Zykov: <https://orcid.org/0000-0002-1401-5479>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.