

Клинико-генетическая характеристика врожденных мышечных дистрофий (часть 1)

П.А. Чаусова, О.П. Рыжкова, А.В. Поляков

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России;
Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Полина Александровна Чаусова polinaalex85@gmail.com

Врожденные мышечные дистрофии представляют собой чрезвычайно гетерогенную группу наследственных нервно-мышечных заболеваний, которые клинически характеризуются мышечной гипотонией, прогрессирующей мышечной слабостью и дистрофическими изменениями в мышцах. Перекрывающиеся клинические симптомы и большое число генов, которые необходимо проанализировать для установления конкретной формы заболевания у пациента, затрудняют диагностику. Молекулярно-генетический этап диагностики включает различные методы, в зависимости от клинической гипотезы, и их применение не утратило актуальность даже в эпоху массового параллельного секвенирования. Помимо анализа последовательности ДНК в диагностике врожденных мышечных дистрофий значительную роль также может играть анализ экспрессии мышечного белка. В обзоре мы рассмотрим наиболее важные этиологические, патофизиологические, клинические и лабораторные данные основных форм врожденных мышечных дистрофий, известных на сегодняшний день.

Ключевые слова: врожденная мышечная дистрофия, генетическое разнообразие, молекулярная диагностика

Для цитирования: Чаусова П.А., Рыжкова О.П., Поляков А.В. Клинико-генетическая характеристика врожденных мышечных дистрофий (часть 1). *Нервно-мышечные болезни* 2020;10(1):10–21.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-1-10-21



Clinical and genetic characteristics of congenital muscular dystrophies (Part 1)

P.A. Chausova, O.P. Ryzhkova, A.V. Polyakov

Research Centre for Medical Genetics named after academician N.P. Bochkov; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia

Congenital muscular dystrophy is an extremely heterogeneous group of hereditary neuromuscular diseases that are clinically characterized by muscular hypotonia, progressive muscle weakness, and dystrophic changes in the muscles. Overlapping clinical symptoms and many genes that have to be analyzed to determine the specific form of the disease in the patient make diagnosis difficult. The molecular genetic stage of diagnosis includes many different methods depending on the clinical hypothesis and their application has not lost its relevance even in the era of massive parallel sequencing. In addition to DNA sequence analysis, the analysis of muscle protein expression can also play a significant role in the diagnosis of congenital muscular dystrophy. In the review, we will consider the most important etiological, pathophysiological, clinical and laboratory data of the main forms of congenital muscular dystrophy known today.

Key words: congenital muscular dystrophy, genetic diversity, molecular diagnostics

For citation: Chausova P.A., Ryzhkova O.P., Polyakov A.V. Clinical and genetic characteristics of congenital muscular dystrophies (Part 1). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020;10(1):10–21. (In Russ.).

Введение

Врожденные мышечные дистрофии (ВМД) — клинически и генетически гетерогенная группа наследственных нервно-мышечных заболеваний с преимущественно аутосомно-рецессивным типом наследования. Заболевания характеризуются мышечной гипотонией, возникающей с рождения или в раннем детстве, мышечной слабостью, контрактурами, повышенным или нормальным уровнем креатинфосфокиназы (КФК), признаками первично-мышечного поражения на электронейромиографии и дистрофическими изменениями в мышцах, выявляемыми при проведении биопсии.

В некоторых случаях могут развиваться трудности с кормлением и респираторные осложнения. При ВМД поражается скелетная мускулатура, но при некоторых формах могут страдать сердце, головной мозг и глаза. При ВМД во время проведения мышечной биопсии определяется дистрофический процесс (даже если он не ярко выражен) без гистологических признаков другого нервно-мышечного заболевания. Однако все равно существует частичное совпадение между ВМД и врожденными миопатиями на клиническом, морфологическом и генетическом уровнях. Например, мутации в генах *RYR1* и *SEPN1* могут вызывать

как расстройства, относящиеся к врожденным миопатиям, так и к ВМД.

Прогресс в области молекулярной технологии за последние несколько лет позволяет идентифицировать все новые гены, ответственные за развитие ВМД. По данным OMIM сегодня известно около 30 генов, участвующих в развитии ВМД: *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*, *COL12A1*, *ITGA7*, *LAMA2*, *LMNA*, *CHKB*, *RYR1*, *POMT1*, *POMT2*, *POMGNT1*, *FKTN*, *FKRP*, *LARGE*, *ISPD*, *POMGNT2*, *DAG1*, *RXYLT1/TMEM5*, *B3GLNT2*, *POMK*, *B4GAT1*, *GMPPB*, *DPM1*, *DPM2*, *DPM3*, *DOLK*, *SEPN1*, *TRIP4* [1]. Помимо них некоторые авторы выделяют еще несколько генов, которые принимают участие в развитии ВМД (*SYNE1*, *TCAP*, *DNM*, *PLEC1*, *GFPT1*, *MICU1*, *TTN*, *INPP5k*), но, согласно классификации OMIM, они не входят в группу генов, вызывающих ВМД, поэтому в данном обзоре они рассматриваться не будут. В первой части обзора мы рассмотрим историю описания группы ВМД, классификацию, эпидемиологию и основные формы ВМД за исключением дистрогликанопатий. Во второй части будет отдельно рассмотрена большая группа ВМД — дистрогликанопатии, а также будет описана молекулярно-генетическая диагностика ВМД.

История

Врожденная мышечная дистрофия впервые была описана в 1903 г. F.E. Batten, который наблюдал пациентов с нервно-мышечным заболеванием, клинически проявляющимся с рождения или в раннем детстве. «Данное заболевание характеризуется малыми размерами, нехваткой силы, потерей мышечного тонуса во всем теле без локализованной атрофии или гипотрофией в отдельных мышцах или группах мышц (...). Болезнь медленно прогрессирует, поскольку ребенок может развиваться, учиться сидеть и даже стоять с поддержкой. Ребенок обычно начинает говорить в нормальном возрасте и часто опережает свое интеллектуальное развитие по годам. Как правило, эти дети никогда не научатся ходить и используют какой-то странный метод передвижения» [2]. Этот фенотип близко соответствует тому, который сегодня известен как мерозин-негативная форма ВМД. В 1930 г. O. Ulrich дал столь же подробное описание фенотипа, который он назвал «склеротоническая мышечная дистрофия» из-за сочетания сниженного мышечного тонуса, общей слабости и контрактур. В настоящее время известно, что данное состояние вызвано дефицитом коллагена VI и получило название «болезнь Ульриха». В 1960 г. в Японии F. Yukiyo опубликовал работы, в которых была описана форма ВМД с нарушением формирования мозга и умственной отсталостью. В 1973 г. В. Дубовиц описал клинический фенотип синдрома ригидного позвоночника, часть которого, как известно сегодня, вызвана патогенными и вероятно патогенными вариантами в гене *SEPN1*. В 1977 г. P. Santavouri в финской по-

пуляции описал болезнь с поражением мышц, глаз и головного мозга. A.E. Walker в 1942 г. и M. Warburg в 1978 г. описали сочетание тяжелых мальформаций глаз и головного мозга, которое R. Williams и V. Caviness в 1984 г. назвали синдромом Уолкер—Варбурга. Также была признана связь этого состояния с синдромом Фукуямы, а соответственно и с ВМД. Это подтвердил W. Dobyns и предложил диагностические критерии синдрома Уолкера—Варбурга в 1989 г. Он также обозначил мальформации коры головного мозга как лиссэнцефалию II типа. Молекулярная история ВМД начинается с описания F. Tome в 1994 г. дефицита мерозина/ламинина-2 и впервые произведенного молекулярного подтверждения ВМД в гене *LAMA2* группой Pascale Guicheney's в 1995 г. [2].

Классификация

Клиническое и генетическое разнообразие заболеваний, отнесенных к группе ВМД, привело к созданию разных типов классификаций. До сих пор не существует единой классификации ВМД. В 1995 г. E. Parano и соавт. выделили 4 основные группы ВМД, разбитые на несколько подгрупп по клиническим признакам [3]. В 2004 г. F. Muntoni и T. Voit предложили свою классификацию, которая базировалась на комбинации клинических, биохимических и генетических данных. В ней ВМД были разбиты на 3 основные группы в зависимости от локализации и функции поврежденных белков [4]. А в 2014 г. C.G. Bonneman и соавт. предложили более полную классификацию, основанную на типах и функциях вовлеченных в процесс белков с кратким описанием клинических параметров и показателей лабораторных исследований каждой из форм [5]. В 2015 г. P. Kang и соавт. [3, 6] в отчете Подкомитета по разработке рекомендаций Американской академии неврологии выделили 3 основные категории ВМД и отдельные редкие формы ВМД, которые не вписывались ни в одну из них. Помимо предложенных классификаций ВМД можно разделить по локализации в клетке мутированного белка [7]: в экстрацеллюлярном матриксе, базальной мембране и сарколемме, эндоплазматическом ретикулуме, ядерной оболочке или мембране митохондрий, по нарушению гликозилирования α -дистрогликана (рис. 1) [8]. И в связи с лавинообразным накоплением данных по новым формам заболеваний и их этиопатогенезу, клиническим особенностям разных форм ВМД, структуре и функциям ассоциированных белков все чаще предлагаются новые классификации группы ВМД. Предложенные сегодня в нескольких обзорных статьях схемы классификации представлены в табл. 1 [9, 10]. Однако уже в скором будущем данная классификация будет так же уточняться и расширяться. Помимо этого, по данным OMIM, существуют еще схемы классификации дистрогликанопатий, о чем будет рассказано в соответствующем разделе [1].

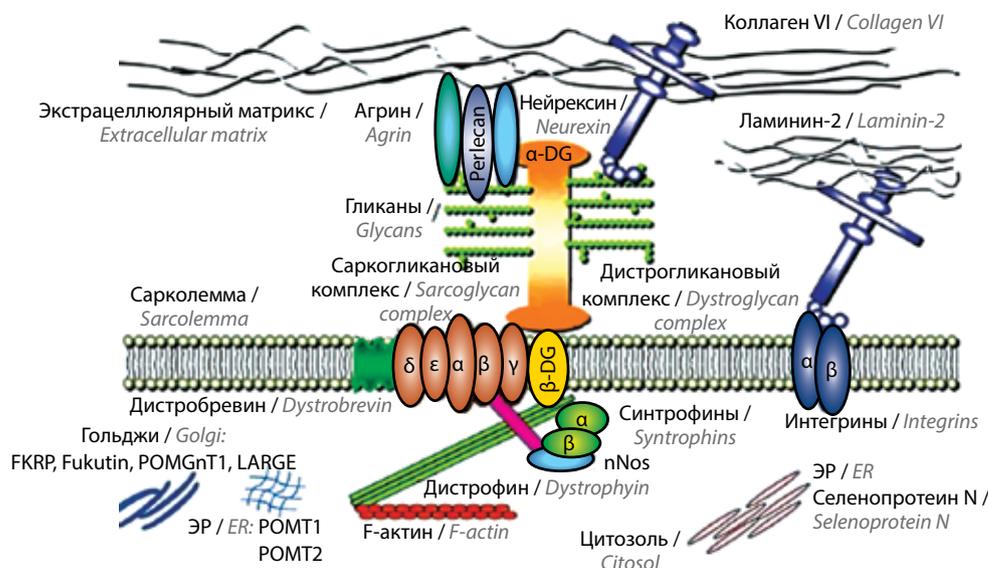


Рис. 1. Схематическое изображение основных белков, участвующих в развитии врожденных мышечных дистрофий: ламинин α -2, интегрин α 7, коллаген VI, α -дистрогликан, гликозилтрансферазы POMT1, POMT2, POGnT1, фукутин, FKRP и LARGE, селенопротеин-N. ЭР – эндоплазматический ретикулум (адаптировано из [8] с разрешения авторов)

Fig. 1. Schematic representation of the main proteins involved in congenital muscular dystrophies, their localization and interactions: laminin α -2, integrin α 7, collagen VI, α -dystroglycan, glycosyltransferases POMT1, POMT2, POGnT1, fukutin, FKRP and LARGE, and selenoprotein-N. ER – endoplasmic reticulum (adapted from [8] with the authors permission)

Таблица 1. Классификация врожденных мышечных дистрофий

Table 1. Classification of congenital muscular dystrophies

Группа ВМД CMD group	Заболевание Disease	Аббревиатура Abbreviation	Ген Gen
Дефекты структурных белков Defects of structural proteins	ВМД с первичным дефицитом мерозина Merosin deficient CMD	MDC1A	LAMA2
	Болезнь Ульриха, тип 1 Ulrich's disease, type 1	UCMD1	COL6A1, COL6A2, COL6A3
	Интегрин α 7-зависимая ВМД Integrin α 7-deficient CMD	–	ITGA7
	ВМД с буллезным эпидермолизом CMD with epidermolysis bullosa	–	PLEC
Дефекты гликозилирования α -дистрогликана Defects of α -glycosylation	Синдром Уокера–Варбурга Walker–Walburg syndrome	WWS	Множественные гены Multiple genes
	Болезнь с поражением мышц, глаз и головного мозга Muscle-eye brain disease	MEB	Множественные гены Multiple genes
	ВМД Фукуямы Fukuyama CMD	FCMD	FKTN
	Другие фенотипы, связанные с мутациями в генах гликозилирования Other phenotypes associated with mutations in glycosyltransferase genes	–	Множественные гены Multiple genes
Дефекты белков эндоплазматического ретикулума и ядра Defects of proteins of the endoplasmic reticulum and nucleus	Синдром ригидного позвоночника Rigid spine syndrome	RSMD1	SELENON1
		RSMD	SECISBP2
	LMNA-дефицитная ВМД LMNA-deficient CMD	MDCL	LMNA
Дефекты митохондриального мембранного белка Mitochondrial membrane protein	ВМД с митохондриальными структурными нарушениями CMD with mitochondrial structural abnormalities	MDCMC	CHKB

Примечание. ВМД – врожденная мышечная дистрофия (здесь и в табл. 2).

Note. CMD – congenital muscular dystrophy (here and in the table 2).

Таблица 2. Распространенность основных форм врожденных мышечных дистрофий в разных странах
Table 2. The prevalence rate of the main forms of congenital muscular dystrophies in different countries

Группа ВМД CMD group	Китай L. Ge и соавт. [9] China L. Ge et al. [9]	Италия A. Graziano и соавт. [11] Italy A. Graziano et al. [11]	Великобритания F.L. Norwood и соавт. [12], M. Sframeli и соавт. [13] Great Britain F.L. Norwood et al. [12], M. Sframeli et al. [13]	Япония M. Okada и соавт. [14] Japan M. Okada et al. [14]	Тайвань W. Liang и соавт. [15] Taiwan W. Liang et al. [15]	Финляндия C. Diesen и соавт. [16] Finland C. Diesen et al. [16]
ЛАМА2-связанные ВМД LAMA2-related CMD	36,4 %	24,1 %	37,4 %	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
COL6-связанные ВМД COL6-related CMD	23,2 %	20,24 %	15,7 %	Статистических данных нет. По упоминанию в литературе занимают 2-е место по частоте There are no statistics By references in literature, they take second place in frequency	Статистических данных нет. По упоминанию в литературе занимают 1-е место по частоте There are no statistics By references in literature, they take first place in frequency	Нет данных No data
Дистрогликанопатии Dystroglycanopathy	21 %	40,18 %	26,5 %	Статистических данных нет. По упоминанию в литературе занимают 1-е место по частоте There are no statistics By references in literature, they take first place in frequency	Нет данных No data	Статистических данных нет. По упоминанию в литературе занимают 1-е место по частоте There are no statistics By references in literature, they take first place in frequency
LMNA-связанные ВМД LMNA-related CMD	12,5 %	5,96 %	8,8 %	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
Синдром ригидного позвоночника Rigid spine syndrome	2,4 %	6,25 %	11,65 %	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data

Эпидемиология

Распространенность ВМД плохо изучена и, возможно, была недооценена в ранее опубликованных работах из-за ограничения доступных диагностических средств. В среднем она составляет около 1 на 100 тыс. новорожденных. Как сообщают A. Graziano и соавт., общая распространенность ВМД в Италии составляет 0,563 на 100 тыс. [11]. В северной Англии, по сообщению F.L. Norwood и соавт., 0,89 на 100 тыс. [12]. По последним данным L. Ge и соавт., в Китае распространенность варьирует от 0,017 на 100 тыс. в Северо-Западном регионе, до 0,083 на 100 тыс. в Пекине [9]. И хотя основные формы в большинстве изученных популяций повторяются, их представленность может значительно варьировать. Данные по частоте встречаемости основных форм ВМД в мире представлены в табл. 2.

Основные формы врожденной мышечной дистрофии

Мерозин-негативная врожденная мышечная дистрофия (MDC1A, OMIM 607855)

Эта форма ВМД связана с первичным дефицитом мерозина и занимает одно из ведущих мест по распространенности в Европе. Тип наследования – аутосомно-рецессивный. Данная форма обусловлена мутациями в гене *LAMA2*, который кодирует $\alpha 2$ -ламинин субъединицу гетеротримерного внеклеточного белка ламинин-211, известного как ламинин-2, или мерозин. Другие субъединицы белка включают $\beta 1$ (LAMB1) и $\gamma 1$ (LAMC1, ранее называемую субъединицу $\beta 2$) (рис. 2).

Ламинин-211 связывается с гликозилированным α -дистрогликаном (DAG1), интегрином $\alpha 7/\beta 1$ и с другими рецепторами поверхности мышечных клеток, включая синдеканы и сульфатиды. Ламинин является мозаичным белком с несколькими доменами,

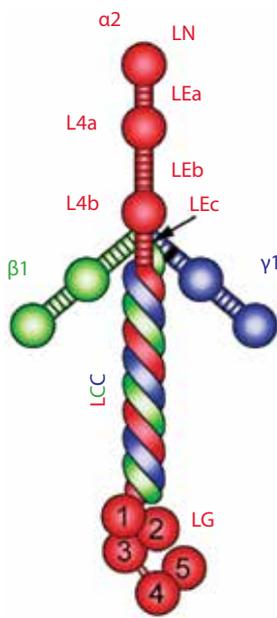


Рис. 2. Гетеротримерная структура ламинина-211. Цепь ламинина- $\alpha 2$ обозначена красным, $\beta 1$ и $\gamma 1$ — зеленым и синим. $\alpha 2$ -цепь состоит из N-концевого глобулярного домена (LN), тандемных стержневых доменов эпидермального фактора роста (LEa, LEb, LEc), которые разделяют LN-, L4a- и L4b-глобулярные домены, домена ламининовой спирали (LCC), который сплетается с доменами LCC $\beta 1$ - и $\gamma 1$ -цепей и C-концевых ламининовых глобулярных доменов (LG) (адаптировано из [17] с разрешения авторов)

Fig. 2. Laminin-211 heterotrimeric structure. Laminin- $\alpha 2$ chain is depicted in red, $\beta 1$ in green and $\gamma 1$ in blue. Laminin $\alpha 2$ -chain consists of: the N-terminal globular domain (LN); tandem rod domains of epidermal growth factor (LEa, LEb, LEc), separating the LN, L4a and L4b globular domains; the laminin coiled-coil (LCC) domain that tangles with the LCC domains of the $\beta 1$ and $\gamma 1$ chains; and the C-terminal laminin globular (LG) domains (adapted from [17] with the authors permission)

необходимыми для правильной сборки и функционирования базальной мембраны, также он участвует во множестве биологических функций, включая клеточную адгезию, дифференцировку, пролиферацию, миграцию и клеточную выживаемость. В настоящее время точно установлено, что ламинин-211 — основная изоформа ламинина в базальной мембране скелетных мышц человека (а также в шванновских клетках, головном мозге), и выявление мутаций цепи $\alpha 2$ -ламинина при тяжелой форме врожденной мышечной дистрофии (мерозин-дефицитная врожденная мышечная дистрофия, MDC1A) показало важность ламинина-211 для нормального функционирования мышц [17, 18].

Сам ген *LAMA2* картирован на длинном плече 6-й хромосомы в положении 22.33 (6q22.33) и состоит из 65 экзонов. На сегодняшний день описано 408 патогенных/вероятно патогенных вариантов в данном гене, из них 41,2 % приходится на долю миссенс/нонсенс-мутаций, 18,4 % — на мутации сайта сплайсинга, 21,3 % — на долю малых делеций, 7,3 % — на малые инсерции, 0,2 % — на небольшие инделы, 8,6 % — на протяженные делеции, 2,0 % — на протяженные инсерции и 1,0 % приходится на долю комплексных перестроек [19].

В 2018 г. J. Oliveira и соавт. указали на то, что наиболее частыми причинами возникновения тяжелой формы заболевания являются патогенные варианты, приводящие к преждевременному завершению синтеза белка, находящиеся в гомозиготном/компаунд гетерозиготном состоянии. При этом в биоптате мышечной ткани будет полностью отсутствовать ламинин. В то время как миссенс-варианты обычно корректируют с частичным дефицитом мерозина и вызывают менее тяжелое течение болезни [20]. При этом, согласно данным С.Г. Vonnemан и соавт., делеции без сдвига рамки считывания, затрагивающие N-концевой G-домен, который критичен для связывания изоформ ламинина с α -дистрогликаном и интегринами, приводят к тяжелому фенотипу, даже если мерозин частично присутствует в базальной мембране [5].

Клиническая картина зависит от полного или частичного дефицита мерозина. При полном отсутствии ламинина заболевание манифестирует в первые недели жизни и является очень тяжелой формой, с наличием глубокой мышечной гипотонии с рождения и генерализованной мышечной слабостью, которая сопровождается контрактурами в локтевых, бедренных, коленных и голеностопных суставах. Помимо этого, присутствуют кифоз, сколиоз, увеличение уровня креатинфосфокиназы, задержка моторного развития. Пациенты могут сидеть без поддержки, но при этом только немногие могут самостоятельно передвигаться. Серьезными осложнениями при данной форме ВМД являются дыхательная недостаточность и трудности с питанием. Инфекция дыхательных путей может возникнуть в 1-е десятилетие жизни или позже, являясь наиболее распространенной причиной смерти у больных. Нарушение питания имеет комплексный генез и связано со слабостью сосания, жевания, дисфункцией кишечной моторики, ортодонтной патологией и является причиной нарушения роста, гипо- и амиотрофии.

Так как $\alpha 2$ -ламинин-цепь экспрессируется не только в скелетных мышцах, но и в сердечной мышце, центральной и периферической нервных системах, то эти ткани также поражаются при мерозин-негативной ВМД. У большинства больных после 1-го года жизни обнаруживаются аномалии белого вещества, которые легко диагностируются с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Но эти изменения, видимо, не связаны с конкретными функциональными нарушениями. Когнитивное развитие не затрагивается, за исключением случаев с вовлечением морфологических структур головного мозга, что бывает крайне редко. Эпилепсия является более частым осложнением при данной форме ВМД. Тяжелая сердечная недостаточность встречается редко, но дисфункция левого желудочка отмечается примерно у 30 % больных [17].

При частичном дефиците мерозина клинические проявления зависят от степени дефицита белка. При умеренной степени расстройства питания и дыхания

могут отсутствовать или быть минимальными. При этом симптоматика может быть ошибочной и состоять из признаков ригидности позвоночника или вовлечения поясной мускулатуры, что позволяет ее рассматривать как мышечную дистрофию Эмери–Дрейфуса, или поясно-конечностную мышечную дистрофию [7].

Диагностика мерозин-негативной ВМД включает клинический осмотр, лабораторные исследования (наличие повышенного уровня КФК), МРТ головного мозга, биопсию мышечной ткани (наличие абсолютного или частичного дефицита мерозина (частичный дефицит мерозина также может наблюдаться при дистрогликанопатиях)), молекулярное исследование гена *LAMA2*.

Болезнь Ульриха (UCMD1, Ulrich congenital muscular dystrophy 1, OMIM 254090)

Мышечные дистрофии, связанные с дефицитом коллагена VI типа в экстрацеллюлярном матриксе, представлены 2 формами, которые находятся на противоположных концах клинического спектра, – ВМД Ульриха (UCMD1, OMIM 254090) и миопатией Бетлема (BTHLM1, OMIM 158810). Типы наследования данного заболевания – аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный.

Коллаген VI типа принадлежит к чрезвычайно разнообразному по структуре и функциям семейству коллагенов, которое является наиболее распространенным семейством компонентов внеклеточного матрикса. Сегодня известно о 28 подтипах коллагена. К ним относятся: фибриллярные коллагены, нитевидные коллагены, коллагены, связывающие фибриллы, коллагены FACIT (Fibril Associated Collagens with Interrupted Triple helices), трансмембранные коллагены и коллагены, формирующие сеть.

Коллаген VI типа – один из подтипов коллагена, который фактически присутствует во всех видах соединительной ткани. Он широко распространен в экстрацеллюлярном матриксе и считается образующим сеть коллагеном, так как формирует бисерные сети микрофибрилл, которые закрепляют крупные интерстициальные структуры и через которые он способен взаимодействовать с другими компонентами экстрацеллюлярного матрикса и рецепторами клеточной мембраны. Он регулирует жесткость и механические свойства экстрацеллюлярного матрикса, участвует в передаче сигналов клеточного цикла, способствует поддержанию гомеостаза тканей и влияет на некоторые внутриклеточные процессы, такие как апоптоз, аутофагия, клеточная дифференцировка, опухолевая прогрессия, поляризация макрофагов. Таким образом, коллаген VI типа играет важную роль в процессах восстановления, развитии и архитектуре тканей. Он представляет собой внеклеточный белок, который чаще всего состоит из 3 генетически гетерогенных полипептидных цепей – $\alpha 1$ (VI), $\alpha 2$ (VI), $\alpha 3$ (VI), хотя 2 из 3 не-

давно идентифицированных цепей – $\alpha 5$ (VI), $\alpha 6$ (VI) в некоторых случаях могут заменить $\alpha 3$ (VI) цепь ($\alpha 4$ (VI) в результате эволюции у человека не синтезируется). Каждая цепь состоит из тройной спирали, фланкированной N- и C-концевыми глобулярными доменами, которые имеют общую гомологию с доменами фактора фон Виллебранда типа A (VWA). Каждая из цепей $\alpha 1$ (VI), $\alpha 2$ (VI) и $\alpha 3$ (VI) имеет 2 C-концевых A-домена (C1 и C2), в то же время $\alpha 1$ (VI) и $\alpha 2$ (VI) имеют 1 N-концевой A-домен (N1), тогда как $\alpha 3$ (VI) имеет до 10 N-концевых A-доменов в зависимости от альтернативного сплайсинга. Также все цепи имеют единственный остаток Cys в домене тройной спирали, который важен для стабилизации дальнейшей сборки протеина [21]. Во время биосинтеза белка 3 цепи собираются вместе, образуя тройные спиральные мономеры, которые затем собираются в димеры и тетрамеры. Тетрамеры выделяются клеткой в экстрацеллюлярном матриксе и выстраиваются по всей длине, образуя микрофибриллы (см. рис. 1, рис. 3) [21].

В течение более 20 лет считалось, что существует 3 цепи коллагена VI: $\alpha 1$ (VI), $\alpha 2$ (VI) и $\alpha 3$ (VI) и 3 кодирующих их гена: *COL6A1*, *COL6A2* и *COL6A3*. Их роль была не раз доказана в развитии ВМД. Но в 2008 г. произошло открытие еще 3 дополнительных генов: *COL6A4*, *COL6A5* и *COL6A6*, которые кодируют $\alpha 4$ (VI), $\alpha 5$ (VI), $\alpha 6$ (VI) цепи соответственно. В 2008 г. С. Soderhall ошибочно назвал уже описанный ген *COL6A5*, который является паралогом генов коллагена VI типа, геном *COL29A1* [22].

Гены *COL6A4*, *COL6A5*, *COL6A6* у большинства млекопитающих расположены в цис-положении в одинаковой ориентации и порядке (от конца 5' до 3'): *COL6A4* > *COL6A5* > *COL6A6*. У человека при тщательном осмотре кластера генов коллагена VI в 3q24 было обнаружено, что только остаток *COL6A4*, представляющий собой 3'-конец гена, присутствует в данном локусе. Экзоны, оставшиеся на этом локусе, кодируют тройные спирали и C-концевые домены белка. При поиске гомологов было обнаружено, что 5'-половина *COL6A4* вместе с другими генами, расположенными латеральнее от *COL6A4*, находится на коротком плече 3-й хромосомы и обращена в противоположном направлении. Изучение генома других видов приматов показало, что большинство из них содержат интактные *COL6A4*, *COL6A5*, *COL6A6* генные кластеры. И только геномы шимпанзе и гориллы наряду с геномом человека содержат разрушенный генный локус *COL6A4*. Из этого следует, что эта перичентрическая инверсия, возможно, произошла около 8–16 млн лет назад. Разделенные половины человеческого *COL6A4* предполагаются как псевдогены и названы *COL6A4P1* для 5'-конца, расположенного на коротком плече и *COL6A4P2* для 3'-конца, расположенного на длинном плече 3-й хромосомы (рис. 4а, б) [22].

У человека транскрипты *COL6A5* присутствуют только в коже, легких, яичках, толстой и тонкой кишке.

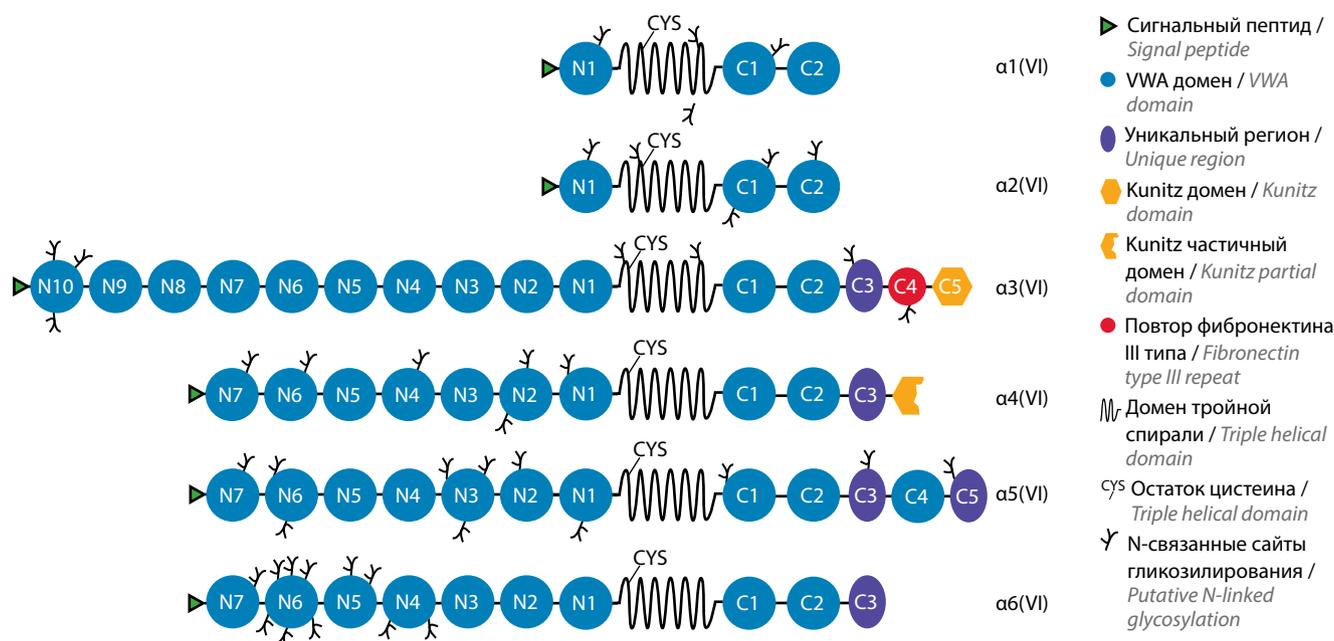


Рис. 3. Доменные структуры шести цепей коллагена VI. Схематическое изображение $\alpha 1$ (VI), $\alpha 2$ (VI), $\alpha 3$ (VI), $\alpha 5$ (VI) и $\alpha 6$ (VI) цепей человека и $\alpha 4$ (VI) цепи мыши (адаптировано из [22] с разрешения авторов)

Fig. 3. Domain structures of the six collagen VI chains. Representation of the human $\alpha 1$ (VI), $\alpha 2$ (VI), $\alpha 3$ (VI), $\alpha 5$ (VI) and $\alpha 6$ (VI), and mouse $\alpha 4$ (VI) collagen chains (adapted from [22] with the authors permission)

Транскрипты *COL6A6* присутствуют в коже и мышцах, причем в скелетных мышцах их количество ограничено и они имеют дифференциальное распределение, которое, возможно, связано со специфическими функциями цепи $\alpha 6$ (VI) со специализированными структурами экстрацеллюлярного матрикса. В коже эта цепь локализована вокруг сосудов ретикулярной и папиллярной дермы. J. Fitzgerald высказал предположение о том, что мутации в генах *COL6A5* и *COL6A6* могут участвовать в развитии миопатии Бетлема и болезни Ульриха, что может объяснять отсутствие мутаций в генах *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3* при этих заболеваниях. Вместе с этим до настоящего времени еще не были идентифицированы мутации в генах *COL6A5* и *COL6A6*, что также наводит на мысль о том, что *COL6A6* не участвует в тех же ВМД, что и *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*. И видимо, может играть другую роль в мышцах по сравнению с цепями $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, связанную с его экспрессией в интерстициальной ткани [22].

Гены *COL6A1* и *COL6A2* расположены в локусе 21q22.3 и состоят из 35 и 21 экзона соответственно, ген *COL6A3* расположен в локусе 2q37.3 и состоит из 50 экзона. Ген *COL6A1* имеет на сегодняшний день 191 патогенный/вероятно патогенный вариант, *COL6A2* – 240 патогенных/вероятно патогенных вариантов, *COL6A3* – 238 патогенных/вероятно патогенных вариантов (табл. 3) [19].

Большинство структурных мутаций коллагена VI находятся в тройных спиральных областях 3 цепей. Мутации, происходящие в направлении N-конца тройной спирали, включая замены глицина, которые приводят к прерыванию Gly-X_n повторов (каждая цепь

Таблица 3. Спектр описанных патогенных/вероятно патогенных вариантов в генах *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*.

Table 3. The spectrum of the described pathogenic/probably pathogenic variants in the genes *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*.

Тип мутации Mutation type	<i>COL6A1</i> (%)	<i>COL6A2</i> (%)	<i>COL6A3</i> (%)
Миссенс/нонсенс Missense/nonsense	54,0	55,9	73,1
Варианты сайтов сплайсинга Splicing substitutions	28,3	19,2	13,5
Малые делеции Small deletions	10,0	12,9	8,8
Малые инсерции (дубликации) Small insertions (duplications)	1,5	2,9	0,8
Протяженные делеции Gross deletions	4,2	7,9	3,0
Протяженные инсерции (дубликации) Gross insertions (duplications)	0,5	0	0
Комплексные перестройки Complex rearrangements	0,5	0,4	0
Малые инделы Small indels	1,0	0,4	0,8
Варианты в регуляторных областях Regulatory substitutions	0	0,4	0

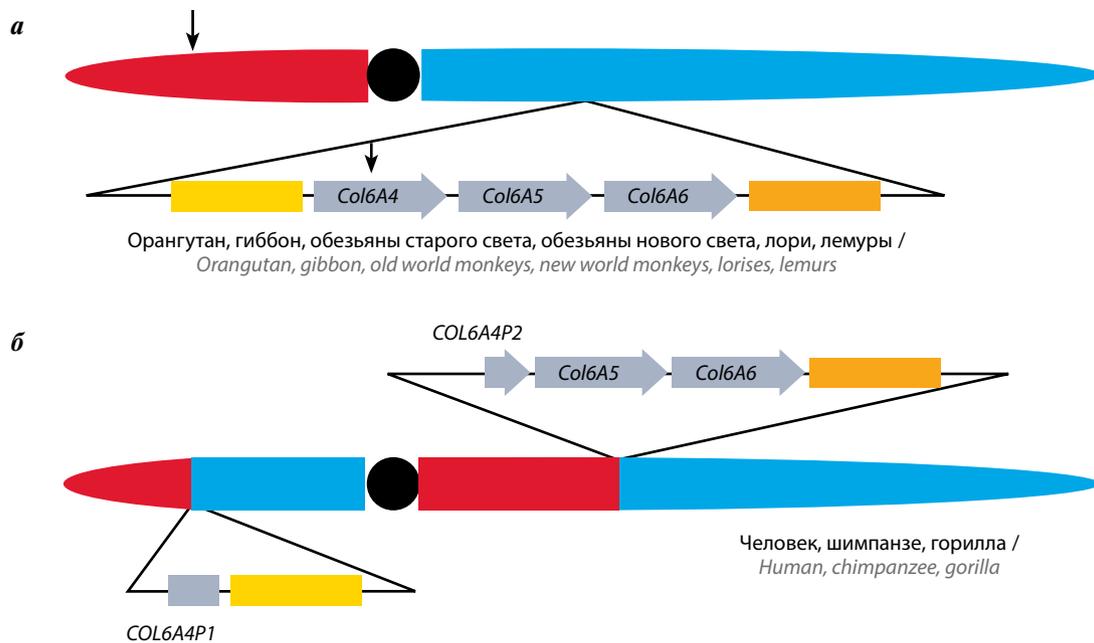


Рис. 4. Схема: а – локуса гена коллагена VI у орангутана, гиббона, обезьян старого и нового света, лори, лемура. Красный – р-плечо, синий – q-плечо, черный – центромера. Ниже хромосомы – гены COL6A4, COL6A5, COL6A6, стрелки – ориентация каждого гена. Все гены, фланкирующие локус гена коллагена VI, сохраняются у всех этих видов приматов (оранжевые и желтые прямоугольники, фланкирующие кластер гена COL6); б – одного и того же локуса в геномах человека, шимпанзе и горилл. У этих видов локус был разорван эволюционной перичентрической инверсией. Одна точка разрыва расположена в гене COL6A4, другая – на р-плече 3-й хромосомы (у людей) (адаптировано из [22] с разрешения авторов)

Fig. 4. Scheme: а – collagen VI gene locus of the collagen VI gene locus in several ape (orangutan, gibbon), old world monkey (rhesus monkey, baboon), new world monkey (squirrel monkey, marmoset), lemur (mouse lemur) and loris (bushbaby) genomes. Red shows – p-arm, blue shows – q-arm, black indicates centromere. Below the chromosome the COL6A4, COL6A5, COL6A6 genes are represented by arrowed boxes to indicate the orientation of each gene. All genes flanking the collagen VI gene locus are conserved in all these primate species (orange and yellow boxes flanking collagen VI gene cluster); б – the same locus in the human, chimpanzee and gorilla genomes. In these species the locus has been disrupted by an evolutionary pericentric inversion with one breakpoint located within the COL6A4 gene and the other breakpoint in the p-arm of chromosome 3 (in humans) (adapted from [22] with the authors permission)

имеет тройную спираль повторения Gly-XY из аминокислот) и делеции без сдвига рамки считывания, имеют доминантный тип наследования, и тяжесть заболевания будет коррелировать с влиянием мутации на сборку коллагена. Мутации, которые приводят к нарушению образования тетрамера и микрофибрилл, могут приводить к более тяжелому фенотипу, чем мутации, которые вызывают предотвращение образования димера, или те, которые мало влияют на образование микрофибрилл. Замены глицина в направлении С-конца тройной спирали предотвращают сборку цепей в тройные спиральные мономеры и наследуются рецессивно. Соответственно, при наличии такой мутации в гетерозиготном состоянии у индивидуума будет гаплонедостаточность коллагена VI типа, в то время как при наличии данного варианта в гомозиготном состоянии разовьется мышечная дистрофия. Намного меньше известно о последствиях аминокислотных замен в N- и С-концевых глобулярных А-доменах. Они могут наследоваться как рецессивно, так и доминантно [21].

Клинические же проявления болезни Ульриха включают начало манифестации заболевания в период новорожденности или в первые годы жизни. Появляются постуральная неустойчивость, гипотония, гипермобильность дистальных суставов рук, эквиноварусная

косолапость, врожденный вывих бедра, проксимальные локтевые и коленные контрактуры, кифосколиоз, кривошея, которая может вначале улучшаться при проведении физиотерапии и ортопедического лечения. Однако спустя время суставные контрактуры возвращаются и прогрессируют в пальцевых, плечевых, локтевых, коленных и бедренных суставах, развивается кифосколиоз. Некоторые больные могут не достигать навыка самостоятельного передвижения, у других он может наступать спустя несколько лет, а затем вновь утрачиваться в течение 1-го или 2-го десятилетия жизни из-за усиливающихся контрактур бедер и прогрессирующей слабости [5]. Также поражаются кожные покровы в виде гиперкератозов, поверхностного фолликулита и келоидных рубцов, присутствуют ортодонтные нарушения, тяжелая рестриктивная дыхательная недостаточность, которая нарастает на 2-м десятилетии жизни и требует использования неинвазивной вентиляции легких. Уровень КФК при данной форме ВМД не увеличен или повышен незначительно. При проведении МРТ головного мозга изменений не наблюдается. По степени тяжести, в зависимости от наличия навыков самостоятельного передвижения, больных разделяют на 3 группы:

- 1) пациенты, которые никогда не смогут самостоятельно ходить;

- 2) пациенты, которые поздно приобретут навык самостоятельной ходьбы, но в дальнейшем его утратят;
- 3) пациенты с сохраняющейся способностью к самостоятельной ходьбе [5, 7].

Миопатия Бетлема является аллельной формой болезни Ульриха. Заболевание может дебютировать в течение первых лет жизни такими проявлениями, как незначительная слабость и гиперподвижность суставов, либо клинически диагностировать данную форму могут позднее, что связано с более легким течением, чем болезнь Ульриха. Ее характерные особенности включают медленно прогрессирующую слабость, истощение проксимальных мышц, контрактуры, которые обычно затрагивают суставы пальцев, локтей и голеностопов. У больных обычно остается способность к самостоятельному передвижению в зрелом возрасте, и для них не требуется вентиляция легких. Уровень КФК также не повышен или повышен незначительно. Результаты МРТ головного мозга – без патологии [5].

Постановка диагноза коллагенопатий включает наличие специфической прогрессирующей симптоматики, наличие нормального или незначительно повышенного уровня КФК, данные МРТ мышц, мышечной биопсии и молекулярно-генетических исследований.

Хотя на протяжении десятилетий считалось, что миопатия Бетлема и болезнь Ульриха связаны с дефицитом коллагена VI типа, сегодня также известно о случаях возникновения этих форм при мутациях в гене *COL12A1*. Их называют ВМД Ульриха-2 и миопатия Бетлема-2 [1].

Врожденная мышечная дистрофия, связанная с дефицитом интегрина 7 (Muscular dystrophy, congenital, due to ITGA 7 deficiency, OMIM 6131204)

Данная форма мышечных дистрофий развивается из-за возникновения мутаций в гене *ITGA 7*, который кодирует белок, являющийся α -цепью интегрина $\alpha 7/\beta 1$ ($\beta 1$ -цепь кодирует ген *ITGB1*). Интегрины – рецепторные белки, состоящие из двух α и β нековалентно связанных трансмембранных гликопротеиновых субъединиц (рис. 5).

Так как одна и та же молекула интегрин в разных клетках может иметь различные лигандсвязанные специфичности, то существуют дополнительные факторы, специфичные для каждого типа клеток, которые могут взаимодействовать с интегринами для моделирования их активности связывания. Связывание интегринов с их лигандами зависит от внеклеточных двухвалентных катионов (Ca^{2+} или Mg^{2+} в зависимости от интегрин), что отражает присутствие двухвалентных катионсвязывающих доменов во внеклеточной части α - и β -субъединиц. Тип двухвалентного катиона может влиять как на сродство, так и на специфичность связывания интегрин с его лигандами. Разнообразные гетеродимеры интегрин человека образуются из 9 ти-

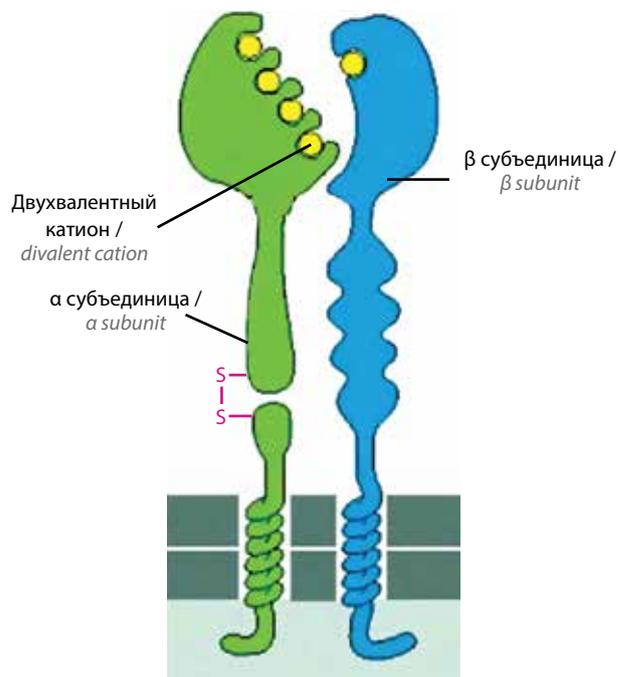


Рис. 5. Схематическое изображение молекулы интегрин (адаптировано из [23] с разрешения авторов)

Fig. 5. Schematic illustration of an integrin molecule (adapted from [23] with the authors permission)

пов субъединиц α и 24 типов субъединиц β . Это разнообразие дополнительно увеличивается за счет альтернативного сплайсинга некоторых интегриновых РНК. Интегрины обеспечивают широкий спектр межклеточных и клеточно-матричных взаимодействий, играя, таким образом, роль в клеточной миграции, морфологическом развитии, дифференцировке и метастазировании клеток.

Интегрин $\alpha 7/\beta 1$ представляет собой специфический клеточный рецептор для белка ламинина-1 базальной мембраны, а также для ламинина-2 и ламинина-4. В процессе миогенной дифференцировки $\alpha 7/\beta 1$ может вызывать изменения подвижности и формы миобластов, способствовать их локализации на участках развития вторичных фибрилл богатых ламинином. Также он участвует в обеспечении клеточной структурированности, крепления и функционального единства миофибрилл. Субъединица $\alpha 7$ экспрессируется главным образом в скелетной и сердечной мышцах, тонком и толстом кишечнике, яичниках и простате [23]. Ген *ITGA7* картирован на 12q13.2 и состоит из 25 экзонов.

Эта форма ВМД была описана только у нескольких детей, имеющих в младенчестве гипотонию, которые смогли самостоятельно передвигаться только в возрасте 2–3 лет. У одного пациента была умственная отсталость, у другого – контрактуры и дыхательная недостаточность. Еще одному больному понадобилась неинвазивная вентиляция легких в возрасте 8 лет, в возрасте 12 лет он перестал самостоятельно передвигаться. Уровень КФК

при этой форме ВМД в норме или незначительно повышен. Тип наследования — аутосомно-рецессивный [1].

**Синдром ригидного позвоночника
(MDRS1, Muscular dystrophy, congenital, merosin positive, with early spine, OMIM 602771)**

Эта форма ВМД развивается в результате мутаций в гене *SELENON* (*SEPN1*) и имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Помимо синдрома ригидного позвоночника, мутации в данном гене также могут приводить к аллельной фенотипической форме — врожденной мышечной миопатии с диспропорцией мышечных волокон (CFTD, OMIM 255310) с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типами наследования. Ген *SELENON* кодирует белок селенопротеин-N, который локализуется в эндоплазматической сети [24]. Селенопротеины — это белки, которые содержат в своем составе 21-ю аминокислоту — селеноцистеин (Sec). Члены этого семейства белков имеют много разнообразных функций, но их синтез зависит от общего набора кофакторов и пищевого селена. Хотя функции многих селенопротеинов неизвестны, сообщается о нескольких нарушениях, связанных с изменениями структуры, активности или экспрессии селенопротеинов. Дефицит селена и мутации в генах селенопротеинов и кофакторов синтеза связаны с различными заболеваниями, включая мышечные и сердечно-сосудистые нарушения, иммунную дисфункцию, рак, неврологические и эндокринные нарушения. Селен включен в белки с помощью ковалентной связи с 21-й аминокислотой. Селеноцистеин имеет структуру, фактически идентичную структуре цистеина, только вместо атома серы в него входит атом селена. Кодоном для селеноцистеина является UGA, действующий в других генах как стоп-кодон, который терминирует сборку полипептидной цепи. Но благодаря наличию элемента SECIS (selenocysteine insertion sequence) в 3'-UTR (нетранслируемая область) мРНК эукариотического селенопротеина данный кодон интерпретируется аппаратом синтеза белка как селеноцистеинкодирующий кодон. Все эукариотические селенопротеины нуждаются в элементе SECIS для перекодирования UGA в кодон Sec [25].

Как уже говорилось, *SEPN1* является гликопротеином, локализованным в эндоплазматической сети (ER). Существует 2 изоформы *SEPN1*. Изоформа-1 соответствует полноразмерному транскрипту, тогда как в 3-й экзон в изоформе-2 сплайсирован. Оба транскрипта были обнаружены в скелетных мышцах, мозге, легких и плаценте, но изоформа-2 всегда была преобладающей. Селенопротеин-N1 присутствует на высоком уровне в нескольких тканях плода человека и на более низком уровне во взрослых тканях, включая скелетные мышцы. Его высокая экспрессия в культивируемых миобластах также подавляется при дифференцировке миотрубок, что указывает на роль селено-

протеина-N1 в раннем развитии и в пролиферации или регенерации клеток. Также он участвует в реакциях окисления/восстановления. Ген *SEPN1* картирован на 1p36.11 и состоит из 13 экзонов. На сегодняшний день описано 72 патогенных/вероятно патогенных варианта, из них 53,5 % приходится на долю миссенс/нонсенс мутаций, 8,5 % — на мутации сайта сплайсинга, 15,5 % — на долю малых делеций, 12,7 % — малые инсерции, 8,5 % — малые инделы [19]. Помимо этого, описан патогенный вариант в гомозиготном состоянии в элементе SECIS у пациентки с *SEPN1*-зависимой миопатией [26].

Манифестация заболевания начинается либо с рождения, либо в первые годы жизни и проявляется проксимальной слабостью и гипотонией. Наиболее распространенный признак — плохое удержание головы в первые месяцы жизни, хотя большинство пациентов продолжают приобретать двигательные навыки и часто сохраняют способность к самостоятельному передвижению во взрослом состоянии. Развиваются прогрессирующая ригидность позвоночника и дыхательная недостаточность, возникающая из-за слабости диафрагмы вследствие гипотрофии дыхательных мышц и формирования цилиндрической грудной клетки. Другим характерным признаком является относительная атрофия внутренних мышц бедра, умеренная гиперлаксия рук и запястий, слабость лицевых мышц и наличие типичного носового голоса. Наличие контрактур, вовлечение ЦНС и кардиомиопатия для данной формы ВМД обычно не характерны. Уровень КФК нормальный или незначительно повышен. При проведении мышечной биопсии выявляются миопатические признаки, включающие маленькие круглые мышечные волокна, эндомиоциальный фиброз и преобладание волокон I типа. Регенерирующие, дегенерирующие и некротизированные мышечные волокна встречаются редко. Также могут присутствовать миникоры. МРТ головного мозга — без патологии [5, 7].

**Врожденная ламинопатия (MDCL,
Muscular dystrophy congenital, OMIM 613205)**

Врожденная ламинопатия развивается вследствие мутаций в гене *LMNA*, который кодирует две изоформы ламин А типа — А и С. Ламины — это промежуточные белки нитевидного типа, которые образуют основные компоненты ядерной пластинки. Ядерная пластинка, являясь белковой сетью, лежит в основе внутренней ядерной мембраны, которая определяет форму и размер ядра. Ламины образуют димеры через свой стержневой домен и взаимодействуют с хроматином и интегральными белками внутренней ядерной мембраны через сайты связывания, расположенные в их карбокси-концевом глобулярном хвосте. Человек имеет 2 основных типа ламин: А и В. Ламины В-типа В1 и В2 кодируются 2 различными генами — *LMNB1* и *LMNB2*. Ламин-В3 является специфичным для половых

клеток белком, генерируемым путем дифференциального сплайсинга и альтернативного полиаденилирования гена *LMNB2*. Ламины А-типа (ламины А и С) получаются путем дифференциального сплайсинга и альтернативного полиаденилирования из одного гена – *LMNA*. Этот белок обеспечивает стабильность и прочность клеток [27, 28]. Ген *LMNA* картирован на 1q22 и содержит 12 экзонов. На сегодняшний день описано 616 вариантов нуклеотидных последовательностей, являющихся патогенными/вероятно патогенными. Из них на долю миссенс/нонсенс приходится 68,7 %, 12,5 % – на долю мутации сайта сплайсинга, 10,7 % – на долю малых делеций, 4,7 % – малые инсерции, 1,4 % – малые инделы, 0,8 % – протяженные делеции, 1,0 % – протяженные инсерции и 0,2 % приходится на комплексные перестройки [19]. Мутации в данном гене вызывают широкий спектр клинических проявлений, включая мышечные дистрофии. При врожденной ламинзависимой мышечной дистрофии начало заболевания будет проявляться с рождения. И фенотипически эта форма ламинопатий является наиболее тяжелой в данном спектре клинических проявлений. Больные имеют слабые мышцы шеи и подмышечной впадины, у них может развиваться синдром «опущенной головы» и они могут не достичь навыка самостоятельного сидения. Для данной формы характерны контрактуры позвоночника, суставов бедер, коленей и ахилового сухожилия. Могут развиваться сколиоз и ригидность позвоночника. Некоторые больные могут достигать способности самостоятельной ходьбы, но позже у них этот навык утрачивается. Развивается дыхательная недостаточность, и требуется неинвазивная вентиляция легких. Может возникать первичная предсердная аритмогенная кардиомиопатия с блоком проводимости, а также желудочковая тахикардия. Интеллект сохранен. Уровень КФК повышен. МРТ головного мозга – без патологии. Тип наследования при данной форме ламинопатий – аутосомно-доминантный [5, 7].

Врожденная мышечная дистрофия с митохондриальными структурными нарушениями (MDCM, Muscular dystrophy, congenital, megaconial type)

Данная форма ВМД развивается вследствие мутаций в гене *SHKB*, кодирующем холинкиназу-β. Холин-

киназы фосфорилируют холин в пути цитидиндифосфат-холина для биосинтеза фосфатидилхолина, наиболее распространенного класса фосфолипидов в эукариотических мембранах. Фосфатидилхолин способствует сохранению целостности клетки, транспорту жиров внутрь/из клетки, входит в состав нейротрансмиттера ацетилхолина и важен для нормальной работы клеток головного мозга. У млекопитающих существуют 3 изофермента холинкиназы, известные как холинкиназа-α1, холинкиназа-α2 и холинкиназа-β. Холинкиназа-α1 и -α2 являются производными от альтернативного сплайсинга гена *CHKA*, в то время как холинкиназа-β является продуктом гена *SHKB*. Холинкиназа-β обладает такой же ферментативной активностью, как и холинкиназа-α, но с более низкой каталитической эффективностью и играет определенную физиологическую роль для нормальной функции митохондрий и развития мышц [1]. Ген *SHKB* картирован на 22q13.33 и содержит 11 экзонов. Мутации в данном гене вызывают врожденную мышечную дистрофию с крупными митохондриями (мегакониальными или гигантскими митохондриями), которые выявляются на окислительных окрасках ультраструктур. Клинически данная форма ВМД характеризуется ранним началом мышечной слабости, задержкой умственного развития (при этом результаты МРТ головного мозга нормальные), кардиомиопатией. Некоторые пациенты достигают навыка самостоятельного передвижения с задержкой, в то время как другие его не приобретают. В мышечной ткани при биопсии отсутствует активность холинкиназы-β, снижен уровень фосфатидилхолина, митохондрии смещены к периферии мышечных волокон и увеличены в размерах. Уровень КФК повышен. Тип наследования – аутосомно-рецессивный [5, 7].

Заключение

В данной части обзора литературы были описаны основные формы несиндромальных ВМД. Во второй части обзора будет представлена большая группа ВМД – дистрогликанопатии, которые являются основой синдромальных форм ВМД. Также будут рассмотрены вопросы молекулярно-генетической диагностики ВМД и обсуждены возможности лечения данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Online Mendelian Inheritance in Man. URL: <https://www.omim.ru>.
2. Bonnemann C.G. Congenital Muscular Dystrophy. In: Encyclopedia of Neuroscience. Philadelphia, 2009. P. 67–74. DOI: 10.1016/B978-008045046-9.01520-5.
3. Falsaperla R., Pratico A.D., Ruggieri M. et al. Congenital muscular dystrophy: from muscle to brain. Ital J Pediatr 2016;42(1):78. DOI: 10.1186/s13052-016-0289-9. PMID:27576556.
4. Muntoni F., Voit T. The congenital muscular dystrophies in 2004: a century of exciting progress. Neuromuscul Disord 2004;14(10):635–49. DOI: 10.1016/j.nmd.2004.06.009. PMID: 15351421.
5. Bonnemann C.G., Wang C.H., Quijano-Roy S. et al. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. Neuromuscul Disord 2014;24(4):289–311. DOI: 10.1016/j.nmd.2013.12.011. PMID: 24581957.

6. Kang P.B., Morrison L., Iannaccone S.T. et al. Evidence-based guideline summary: evaluation, diagnosis, and management of congenital muscular dystrophy: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology and the practice issues review panel of the American Association of Neuro-muscular & Electrodiagnostic Medicine. *Neurology* 2015;84(13):1369–78. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001416. PMID: 25825463.
7. Rivier F., Pierre M., Walther-Louvie U. и др. Врожденные мышечные дистрофии: классификация и диагностика. *Нервно-мышечные болезни* 2014;1:6–20. DOI: 10.17650/2222-8721-2014-0-1-6-14. Rivier F., Meyer P., Walther-Louvie U. et al. Congenital muscular dystrophies: classification and diagnostic strategy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuro-muscular Diseases* 2014;1:6–20. (In Russ.).
8. Reed U.C. Congenital muscular dystrophy. Part II: a review of pathogenesis and therapeutic perspectives. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67(2A):343–62. DOI: 10.1590/s0004-282x2009000200035. PMID: 19547838.
9. Ge L., Zhang C., Wang Z. et al. Congenital muscular dystrophies in China. *Clin Genet* 2019;96(3):207–15. DOI: 10.1111/cge.13560. PMID: 31066047.
10. Noor E.R. Congenital Muscular Dystrophy. *Medscape* 2019. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/1180214-overview>.
11. Graziano A., Bianco F., D'Amico A. et al. Prevalence of congenital muscular dystrophy in Italy: a population study. *Neurology* 2015;84(9):904–11. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001303. PMID: 25653289.
12. Norwood F.L., Harling C., Chinnery P.F. et al. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain* 2009;132(Pt 11):3175–86. DOI: 10.1093/brain/awp236. PMID: 19767415.
13. Sframeli M., Sarkozy A., Bertoli M.L. et al. Congenital muscular dystrophies in the UK population: Clinical and molecular spectrum of a large cohort diagnosed over a 12-year period. *Neuromuscul Disord* 2017;27(9):793–803. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.06.008.
14. Okada M., Kawahara G., Noguchi S. et al. Primary collagen VI deficiency is the second most common congenital muscular dystrophy in Japan. *Neurology* 2007;69(10):1035–42. DOI: 10.1212/01.wnl.0000271387.10404.4e. PMID: 17785673.
15. Liang W., Yuo C., Chen W. et al. Congenital muscular dystrophy in Taiwan: a referral center experience. *Neuromuscular Disorders* 2017;27:S111.
16. Diesen C., Saarinen A., Pihko H. et al. POMGnT1 mutation and phenotypic spectrum in muscle-eye-brain disease. *J Med Genet* 2004;41(10):e115. DOI: 10.1136/jmg.2004.020701. PMID: 15466300.
17. Gawlik K.I., Durbeek M. Skeletal muscle laminin and MDC1A: pathogenesis and treatment strategies. *Skelet Muscle* 2011;1(1):9. DOI: 10.1186/2044-5040-1-9. PMID: 21798088.
18. Holmberg J., Durbeek M. Laminin-211 in skeletal muscle function. *Cell Adh Migr* 2013;7(1):111–21. DOI: 10.4161/cam.22618. PMID: 23154401.
19. The Human Gene Mutation Database v.20.19.4. URL: <https://portal.biobase-international.com>.
20. Oliveira J., Gruber A., Cardoso M. et al. LAMA2 gene mutation update: toward a more comprehensive picture of the laminin- α 2 variome and its related phenotypes. *Hum Mutat* 2018;39(10):1314–37. DOI: 10.1002/humu.23599. PMID: 30055037.
21. Zamurs L.K., Idoate M.A., Hanssen E. et al. Aberrant mitochondria in a Bethlem myopathy patient with a homozygous amino acid substitution that destabilizes the collagen VI α 2 (VI) chain. *J Biol Chem* 2015;290(7):4272–81. DOI: 10.1074/jbc.M114.632208. PMID: 25533456.
22. Fitzgerald J., Holden P., Hansen U. The expanded collagen VI family: new chains and new questions. *Connect Tissue Res* 2013;54(6):345–50. DOI: 10.3109/03008207.2013.822865. PMID: 23869615.
23. Iberts B., Johnson A., Lewis J. et al. *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. In New York: Garland Science, 2002. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054>.
24. Petit N., Lescure A., Rederstorff M. et al. Selenoprotein N: an endoplasmic reticulum glycoprotein with an early developmental expression pattern. *Hum Mol Genet* 2003;12(9):1045–53. DOI: 10.1093/hmg/ddg115. PMID: 12700173.
25. Bellinger P., Raman A.V., Reeves M.A., Berry M.J. Regulation and function of selenoproteins in human disease. *Biochem J* 2009;422(1):11–22. DOI: 10.1042/BJ20090219. PMID: 19627257.
26. Allamand V., Richard P., Lescure A. et al. A single homozygous point mutation in a 3' untranslated region motif of selenoprotein N mRNA causes SEPN1-related myopathy. *EMBO Rep* 2006;7(4):450–4. DOI: 10.1038/sj.embor.7400648. PMID: 16498447.
27. Hoger T.H., Zatloukal K., Waizenegger I. et al. Characterization of a second highly conserved B-type lamin present in cells previously thought to contain only a single B-type lamin. *Chromosoma* 1990;100(1):67–9. DOI: 10.1007/bf00337604. PMID: 2102440.
28. Furukawa K., Hotta Y. cDNA cloning of a germ cell specific lamin B3 from mouse spermatocytes and analysis of its function by ectopic expression in somatic cells. *EMBO J* 1993;12(1):97–106. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1993.tb05635.x. PMID: 8094052.

Вклад авторов:

П.А. Чаусова: сбор данных, анализ литературы, написание текста, представление рисунков и таблиц;
О.П. Рыжкова: структурирование, обсуждение, редактирование, правка;
А.В. Поляков: планирование рукописи и структуры, обсуждение текста.

Authors' contributions

P.A. Chausova: data collection, analysis of literature, writing, presentation of figures and tables;
O.P. Ryzhkova: structuring, discussion, editing, revision;
A.V. Polyakov: manuscript and structure planning, discussion of text.

ORCID авторов/ORCID authors'

П.А. Чаусова/P.A. Chausova: <https://orcid.org/0000-0002-0431-1477>
А.В. Поляков/A.V. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>

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 article was written without sponsorship.

Статья поступила: 04.10.2019. **Принята к публикации:** 15.04.2020.

Article submitted: 04.10.2019. **Accepted for publication:** 15.04.2020.