



Новая мутация в гене *TRIP4*, ассоциированная с фенотипом врожденной мышечной дистрофии типа Давиньон–Шове (клинический случай)

Т.В. Кожанова^{1,2}, С.С. Жилина^{1,2}, Т.И. Мещерякова¹, М.Ю. Шорина¹, И.Ф. Деменьшин¹, Г.Г. Прокопьев¹, И.В. Канивец³, В.С. Сухоруков⁴, П.Л. Ануфриев⁴, Т.И. Бараннич^{2,4}, А.А. Козина², А.Г. Притыко^{1,2}

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

³ООО «Геномед»; Россия, 115093 Москва, Подольское шоссе, 8, корп. 5.

⁴ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Татьяна Викторовна Кожанова vkozhanov@bk.ru

Врожденные мышечные дистрофии и врожденные миопатии представляют собой гетерогенную группу нервно-мышечных заболеваний, приводящих к гипотонии, прогрессирующей мышечной слабости и дистрофическим или структурным признакам при мышечной биопсии. В настоящее время описано 34 гена, связанных с врожденной мышечной дистрофией. Впервые в России представляется клинический случай редкой формы врожденной мышечной дистрофии, обусловленной гомозиготной мутацией в гене *TRIP4*, у пациента с дыхательной недостаточностью, требующей респираторной поддержки, неврологической симптоматикой, мышечной гипотонией, множественными врожденными пороками развития опорно-двигательной системы. В результате проведенного полноэкзомного секвенирования выявлен ранее не описанный патогенный вариант нуклеотидной последовательности в гене *TRIP4* в гомозиготном состоянии, приводящий к остановке синтеза полнофункционального белка (chr15:64686179, c.136C>T, p.Arg46Ter, 2-й экзон, NM_016213.4). Мутация в гене *TRIP4* была валидирована методом секвенирования по Сэнгеру у ребенка, и исследовано ее происхождение. Мать и отец девочки являются носителями гетерозиготного варианта в гене *TRIP4*. Выявление генетической причины редкой формы нервно-мышечного заболевания важно для определения тактики ведения пациента и медико-генетического консультирования семьи, а также уточнения патогенеза редкой патологии.

Ключевые слова: врожденная мышечная дистрофия, ген *TRIP4*, мышечная гипотония, дыхательная недостаточность, контрактуры

Для цитирования: Кожанова Т.В., Жилина С.С., Мещерякова Т.И. и др. Новая мутация в гене *TRIP4*, ассоциированная с фенотипом врожденной мышечной дистрофии типа Давиньон–Шове (клинический случай). Нервно-мышечные болезни 2021;11(3):51–63. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-3-51-63.

New mutation in the *TRIP4* gene associated with congenital muscular dystrophy Davignon–Chauveau type (clinical case)

T.V. Kozhanova^{1,2}, S.S. Zhilina^{1,2}, T.I. Mescheryakova¹, M. Yu. Shorina¹, I.F. Demenshin¹, G.G. Prokopiev¹, I.V. Kanivets³, V.S. Suchorukov⁴, P.L. Anufriev⁴, T.I. Baranich^{2,4}, A.A. Kozina², A.G. Prityko^{1,2}

¹St. Luka's Clinical Research Center for Children; 38 Aviatorov St., Moscow 119620, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

³Genomed; Build. 5, 8 Podolskoe Shosse, 115093 Moscow, Russia;

⁴Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, 125367 Moscow, Russia

Contacts: Tatyana Viktorovna Kozhanova vkozhanov@bk.ru

Congenital muscular dystrophies are heterogeneous groups of neuromuscular diseases leading to hypotonia, progressive muscle weakness and dystrophic or structural signs in muscle biopsy. At the present time, 34 genes associated with congenital

muscular dystrophy have been described. The clinical case of a rare form of congenital muscular dystrophia associated with a homozygous mutation in the *TRIP4* gene in a patient with respiratory failure requiring respiratory support, neurological symptoms, muscular hypotonia, and multiple congenital malformations of skeletal system is presented for the first time in Russia. The undescribed pathogenic homozygous variant of the nucleotide sequence in the *TRIP4* gene (chr15:64686179, c.136C>T, p.Arg46Ter, 2 exon, NM_016213.4) was detected by whole exome sequencing. The mutation in the *TRIP4* gene was validated by Sanger sequencing in a child and its origin was investigated. The mother and father of the girl are carriers of the heterozygous variant in the *TRIP4* gene. Identification of the genetic cause of a rare form of neuromuscular disease is important for determining the tactics of patient management and medical and genetic counseling of the family, as well as clarifying the pathogenesis of a rare pathology.

Key words: congenital muscular dystrophy, *TRIP4* gene, muscle hypotonia, respiratory failure, contractures

For citation: Kozhanova T.V., Zhilina S.S., Mescheryakova T.I. et al. New mutation in the *TRIP4* gene associated with congenital muscular dystrophy Davignon–Chauveau type (clinical case). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(3):51–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-3-51-63.

Введение

Врожденные мышечные дистрофии (ВМД) и врожденные миопатии (ВМ) — генетически гетерогенные группы врожденных мышечных болезней с ранним началом [1, 2]. Общими клиническими проявлениями заболеваний являются начало, как правило, в 1-й год жизни, отставание моторного развития, медленно прогрессирующая мышечная слабость, приводящая к нарушению или отсутствию движений, скелетные деформации и, в некоторых случаях, дыхательная недостаточность и/или поражение сердца, которые приводят к ранней смерти [2]. В настоящее время отсутствует патогенетическая терапия ВМД и ВМ. Гистологическая картина биоптата мышечной ткани при ВМД характеризуется дистрофическими изменениями (небольшие круглые волокна, выраженное увеличение эндомизиальной соединительной ткани и, реже, некротизированные мышечные волокна) без гистологических признаков другого заболевания [3]. В отличие от ВМД, для ВМ характерны относительная сохранность мышечных волокон с наличием специфических структурных изменений и отсутствие разрастания соединительной ткани [4]. При ВМ в мышечных волокнах присутствуют множественные мелкие очаги саркомерной дезорганизации и истощения митохондрий (так называемые мини-стержни) [5, 6]. Среди описанных изменений могут быть немалиновые тельца, центральные ядра, «стержневые» структуры (центральные стержни, мини-стержни, множественные стержни) и периферические (субсарколемные) аномальные скопления миофибрилл в форме полумесяца, называемые колпачками, которые лежат в основе диагностики «кэп»-миопатии [7].

Большинство форм ВМД наследуются аутосомно-рецессивно и связаны со структурными дефектами или нарушением гликозилирования внеклеточных или сарколемных мембранных белков (таких как коллаген VI, ламинин альфа-2 или альфа-дистрогликан), которые приводят к изменению трансмембранной связи между внеклеточным матриксом и цитоскелетом [3, 8]. Редкая, аутосомно-доминантная форма ВМД обусловлена мутациями в ламине A/C, промежуточ-

ном филаменте ядерной оболочки, кодируемом геном *LMNA* [9].

Типы наследования ВМ более неоднородны, но в соответствии с их гистологическими проявлениями патофизиологические механизмы, как правило, затрагивают внутриклеточные белки. Подавляющее большинство генетически доказанных форм ВМ ассоциированы с мутациями в генах, которые кодируют сократительные, строительные или регуляторные компоненты саркомера, участвующие в генерации миофибрилл (такие как альфа-актин, небулин, миозин, тропомиозин, тропонин или титин) [10, 11], или белки, первично или вторично участвующие в возбуждении и сокращении (рианодиновый рецептор RyR1 [12], Stac3 [13, 14]), и фосфатазы фосфоинозитида, участвующие в ремоделировании мембраны [15, 16]. Несмотря на прогресс в идентификации генетических основ ВМД и ВМ, у значительной доли пострадавших семей не выявлены дефекты известных генов, и они остаются генетически неохарактеризованными. Например, в случае фенотипически и генетически гетерогенной аутосомно-рецессивной формы ВМ — многостержневой болезни (МСБ) [6, 17, 18].

Классический и наиболее распространенный фенотип МСБ характеризуется аксиальной мышечной слабостью, ригидностью позвоночника, сколиозом и ранней дыхательной недостаточностью и обусловлен мутациями в гене *SEPN1*, кодирующем селенопротеин N, антиоксидантный фермент эндоплазматического ретикулаума [19].

Мутации в генах *RYR1* или *TTN* также могут быть причиной МСБ [18, 20], в то время как изменения в *MYH7*, *DOK7*, *MEGF10* или *CCDC78* были описаны при министержневой миопатии только в нескольких семьях [21–24]. В целом до 40 % случаев стержневой миопатии [25] остаются генетически неохарактеризованными. У части пациентов с клиническими проявлениями ВМД (проксимальная слабость, гипермобильность суставов, контрактуры сгибателей пальцев и кожные аномалии (кератоз, гиперэластичность и гипертрофия рубцов)) мутации в генах, кодирующих

коллаген VI (*COL6A1*, *COL6A2* или *COL6A3*), фукутин, мерозин и др., не обнаружены [26–29]. При редкой форме ВМ, «кэп»-миопатии, только у 5 пациентов были найдены мутации в генах *TRPM2*, *TRPM3* и *ACTA1* [7, 30]. Вследствие этого генетическая диагностика и консультирование не всегда возможны для пораженных семей, а патомеханизмы, вовлеченные в данные заболевания, далеко не полностью понятны.

В данной статье представляется клинический случай редкой формы ВМД, ассоциированной с мутацией в гене *TRIP4*, приводящей к истощению транскрипционного коактиватора ASC-1. Исследования *ex vivo* и *in vitro* продемонстрировали, что отсутствие ASC-1 приводит к значительным дефектам в росте миотуб.

Клинический случай

В отделении реанимации и интенсивной терапии с палатами для новорожденных детей наблюдалась пациентка в возрасте 2 мес. Из анамнеза известно, что девочка от 1-й беременности, протекавшей с ангиной с подъемом температуры до фебрильных значений в I триместре у матери 19 лет с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (миома матки), от 1-х оперативных родов в 39 нед (безводный период — 1 сут) с высоким боковым разрывом плодного пузыря. Воды светлые. У отца в 1-м браке здоровый сын.

Девочка больна с рождения. Состояние ребенка в родильном доме: извлечена живая доношенная девочка, оценка по шкале Апгар — 6/7 баллов, масса тела — 3100 г, рост — 50 см. Состояние при рождении тяжелое, обусловлено дыхательной недостаточностью, неврологической симптоматикой в виде синдрома угнетения за счет церебральной депрессии. При рождении выявлены множественные врожденные пороки развития опорно-двигательной системы (контрактуры и деформации), артрогрипоз. После рождения пациентка интубирована, начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ)/SIMV. Со 2-х суток жизни отмечена отрицательная динамика за счет нарастания дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. Респираторная поддержка ИВЛ/НФО. На 3-и сутки ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии для дальнейшего наблюдения и лечения. По клинко-лабораторным данным диагностирована врожденная пневмония. Желтуха прошла к 8-м суткам жизни. Отечный синдром купирован к 9-м суткам жизни.

По данным рентгенографии черепа в 2 проекциях выявлены кефалогематома правой теменной кости, расхождение венечного шва в верхнем отделе. С учетом кефалогематомы правой теменной кости выполнена серия рентгенограмм костей черепа, травматические костные повреждения не определялись. Диагностирован краниостеноз. Пациентка была консультирована нейрохирургом, рекомендовано решить вопрос о пункции кефалогематомы после 10-х суток жизни. По данным нейросонографии патологии не выявлено. При эхокардиографии выявлены

открытое овальное окно, дополнительная хорда левого желудочка.

Для дальнейшего лечения и обследования ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии с палатами для новорожденных ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы».

На момент осмотра ребенок в сознании (GCS 13 = E4V4M5 по шкале Глазго). На осмотр реагирует мимикой и двигательной активацией, глаза открывает спонтанно, взор не фиксирует. Ребенок интубирован оротрахеально. Реакция на трубку умеренно выражена. Окружность головы 34 см, большой родничок 2,0 × 2,0 см на уровне кости. Справа в теменно-затылочной области пальпируется мягкотканное образование диаметром 9 × 4 мм с краевой оксификацией. При пальпации — флюктуация и эмоциональный эквивалент болевой реакции в виде гримасы плача. Зрачки D = S. Фотореакция сохранена. Движение глазных яблок содружественное; V — нижняя челюсть плотно примыкает к верхней; IX, X — глоточные, небные рефлексы вызываются с задержкой; кашлевой рефлекс вызывается. Мышечная дистония: на фоне мышечной гипотонии повышение тонуса в разгибателях конечностей. Руки выпрямлены вдоль туловища, на правой кисти — лангета. Ноги согнуты в коленных суставах, разогнуты в тазобедренных и разведены в стороны, стопы в умеренном тыльном сгибании. Коленные рефлексы вызываются, но быстро истощаются. Безусловные рефлексы новорожденного: защитный хорошо выражен, поисковый, ладонно-ротовой, хватательный; рефлексы Переса, Галанта симметричные средней живости. Отсутствует сосательный рефлекс. Рефлексы опоры и автоматической походки и Бауэра не исследованы; симметричный живой рефлекс Бабинского.

По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга отмечены признаки наружной гидроцефалии, регионарной вентрикуломегалии. При проведении ультразвукового исследования тазобедренных суставов выявлены задержка созревания тазобедренных суставов с обеих сторон и дисплазия слева. Видеоэлектрэнцефалографический мониторинг не выявил эпилептической активности. Заключение кардиолога: синусовая тахикардия, вторичная миокардиодистрофия. Заключение офтальмолога: органическое поражение проводящих путей зрительного анализатора. При фиброларингоскопии выявлены парез надгортанника справа, грануляция голосовой складки слева. Заключение травматолога: множественные контрактуры суставов конечностей, дисплазия тазобедренных суставов. Уровень креатинфосфокиназы при поступлении — 29,8 Ед/л, через 2 мес — 47 Ед/л; уровень креатинфосфокиназы-MB — 33,1 Ед/л (норма до 295 Ед/л у детей до 6 мес).

С учетом анамнеза, тяжести состояния и статуса ребенка, наличия множественных врожденных пороков развития ребенок был консультирован врачом-генетиком.

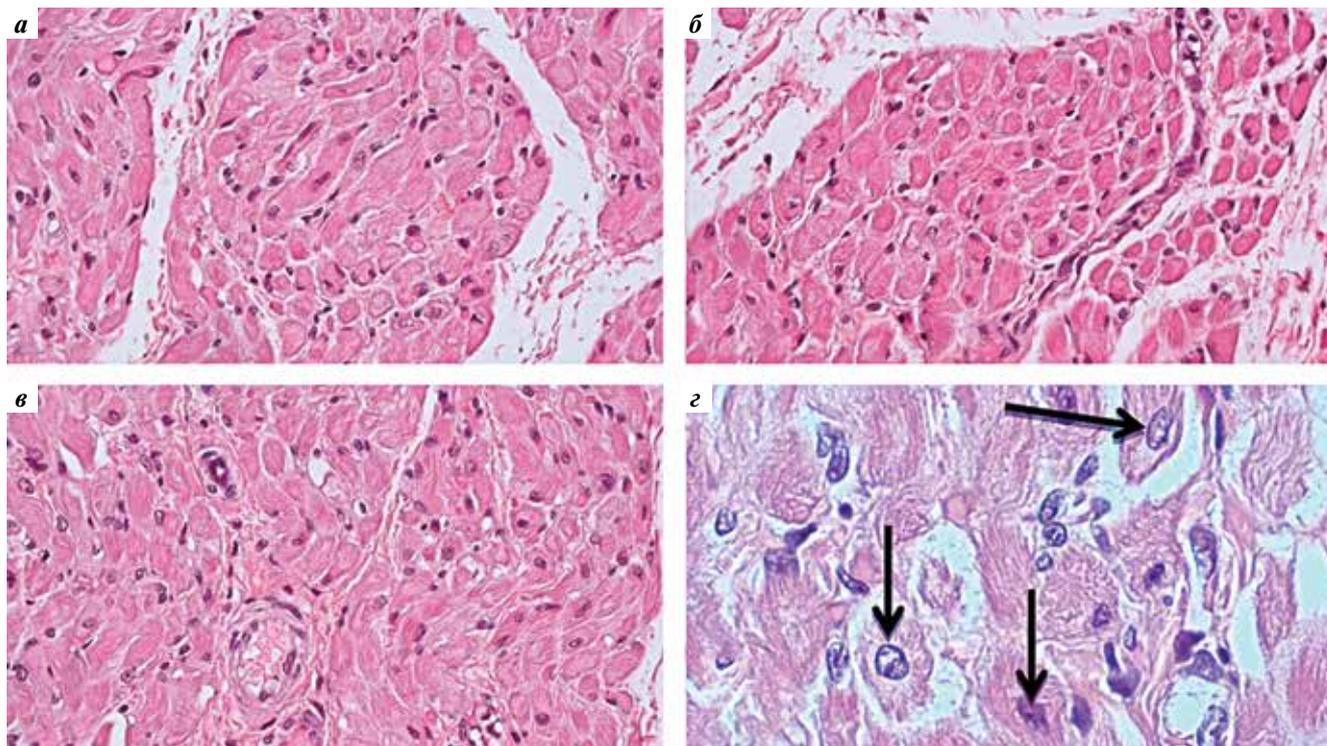
Фенотипические особенности: ограничение ротации в правой и левой руке, недоразвитие плечевого пояса, ограничение сгибания рук в локтевых суставах, контрактуры в локтевых, коленных и тазобедренных суставах. Низко посаженные ушные раковины, арахнодактилия, гипертелоризм, готическое небо, краниостеноз, плагиоцефалия. В области лопатки определяется мягкотканное образование (фибромиома). В период бодрствования ребенок переводится на самостоятельное дыхание, но при засыпании сатурация снижается и параметры ИВЛ ужесточаются (ИВЛ с повышением давления на вдохе и увеличением концентрации кислорода в дыхательной смеси). **Заключение:** множественные врожденные пороки развития. Синдром фетальной акинезии. Нейрогенный артрогрипоз.

С учетом неэффективности дыхания пациентки преимущественно во сне проведен поиск мутаций в гене *RHOX2B* для исключения синдрома центральной врожденной гиповентиляции в лаборатории ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», обнаружено нормальное число копий *GCN* — повторов в гене *RHOX2B*. Последующее полноэкзомное секвенирование в лаборатории ООО «Геномед» выявило ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности в гене *TRIP4* в гомозиготном

состоянии, приводящий к остановке синтеза полнофункционального белка (*chr15:64686179, c.136C>T, p.Arg46Ter, 2-й экзон, NM_016213.4*). Мутации в гене *TRIP4* в гомозиготном состоянии описаны у пациентов с ВМД типа Давиньон—Шове и спинальной мышечной атрофией (СМА) с врожденными переломами костей (*muscular dystrophy, congenital, Davignon—Chauveau type (MIM: 617066; ORPHA: 486815)*, *spinal muscular atrophy with congenital bone fractures 1 (MIM: 616866; ORPHA: 486811)*) с аутомно-рецессивным типом наследования. Частота выявленного варианта нуклеотидной последовательности в контрольной выборке *gnomAD* составляет 0,002 % (*rs553667435*). После получения информированного согласия родителей мутация в гене *TRIP4* была валидирована методом секвенирования по Сэнгеру у ребенка, и исследовано ее происхождение. Мать и отец девочки являются носителями гетерозиготного варианта в гене *TRIP4*.

На основании результатов генетического исследования ребенку выставлен диагноз ВМД типа Давиньон—Шове, ассоциированной с гомозиготной мутацией в гене *TRIP4* (MIM: 617066; ORPHA: 486815).

Ребенок умер в возрасте 6 мес вследствие полиорганной недостаточности. Патолого-анатомический диагноз: код по МКБ — G71.0. Основное заболевание: ВМД типа Давиньон—Шове, вероятно, ассоциированная с мутацией в гене *TRIP4*: вялый тетрапарез, бульбарно-псевдобульбарный



Посмертное гистологическое исследование мышечной ткани. Мышечная ткань диафрагмы, окраска гематоксилином и эозином: а–в — $\times 100$; г — $\times 400$. Характерные для миодистрофии изменения (некрозы мышечных волокон, разрастание соединительной ткани эндомизия) не выражены. Большое число мышечных волокон характеризуются наличием центральных ядер (указаны стрелками)
 Postmortem histological examination of muscle tissue. Muscle tissue of the diaphragm, stained with hematoxylin and eosin: а–в — $\times 100$; г — $\times 400$. Changes characteristic of myodystrophy (necrosis of muscle fibers, proliferation of connective tissue endomysium) are not expressed. A large number of muscle fibers are characterized by the presence of central nuclei (arrows)

синдром, дисфагия смешанного генеза, синдром фетальной акинезии, нейрогенный артрогрипоз (по клиническим данным), дистрофические изменения скелетных мышц.

Проведена посмертная световая микроскопия поперечно-полосатой скелетной мышечной ткани (диафрагма) и спинного мозга (парафиновые срезы: окраска гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, PAS). Мышечная ткань: признаки мышечной дистрофии (некротические изменения мышечных волокон, их замещение соединительной тканью, расширение эндомизия) не выражены. Признаки воспалительных изменений (лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация эндомизия, перифасцикулярная атрофия) не выражены. Большая часть мышечных волокон значительно различаются по своим диаметрам и имеют признаки выраженной незрелости (включая стадию миотубов) и центрально расположенные ядра (см. рисунок). В срезах спинного мозга выявляются умеренные спонгиозформные изменения белого вещества. В сером веществе, особенно в задних рогах, — расширение перичеселлярных пространств с деформацией части нейронов, хроматоллизом и цитоллизом некоторых клеток. Определяются венозно-капиллярный эритростаз и тромбообразование.

Заключение: выражены признаки центральной ядерной миопатии. Диффузный отек участка спинного мозга на фоне расстройства гемоциркуляции. Признаки, характерные для спинальной амиотрофии, отсутствуют.

Обсуждение

Врожденные мышечные дистрофии и ВМ представляют собой гетерогенную группу нервно-мышечных заболеваний, приводящих к гипотонии, прогрессирующей мышечной слабости и дистрофическим или структурным признакам при мышечной биопсии. В большинстве случаев ВМД возникают в результате разрушения мышечных волокон и замещения их соединительной тканью [31]. Напротив, ВМ вызваны аномалиями сократительного матрикса или структур, поддерживающих эффективную связь между возбуждением и сокращением, включая Т-трубочки, саркоплазматический ретикулум и др. Исторически ВМД и ВМ диагностировались на основании характерных клинических особенностей и гистопатологических признаков, однако с увеличением доступности генетической диагностики стало ясно, что данная группа заболеваний является клинически и генетически чрезвычайно гетерогенной [32].

В дополнение к оценке широкого фенотипического спектра ВМД и ВМ улучшение генетического тестирования привело к открытию большого числа новых генов, связанных с ВМД и фенотипами ВМ. В настоящее время описано 34 гена, связанных с ВМД, и 35 генов, связанных с ВМ [33]. ВМД сопровождаются гипотонией и прогрессирующей слабостью мышц, задержкой двигательного развития. Часто на фоне ВМД развиваются контрактуры, нарушения со стороны

органов зрения и центральной нервной системы. Данные о молекулярно-генетических основах ВМД позволили составить классификацию патологий. Исходя из генетического и биохимического дефекта, выделяют следующие группы ВМД:

- обусловленные дефектами структурных протеинов (ВМД Ульриха, Бетлема, мерозин-дефицитная форма, интегрин-дефицитная, с буллезным эпидермолизом, с гипермобильностью суставов);
- связанные с дефектами гликозилирования (синдром Уокера—Варбурга, цереброокулярная миодистрофия, ВМД Фукуямы, ВМД с гипертрофией мышц, с аномальным гликозилированием альфа-дистрогликана и тяжелой умственной отсталостью, с псевдогипертрофией, макроглоссией и дыхательной недостаточностью);
- вызванные дефектами белков эндоплазматического ретикулума и ядра (синдром ригидного позвоночника, LMNA-дефицитная ВМД);
- прочие формы (ВМД с нарушением структуры митохондрий и т. д.).

В данной статье представлен клинический случай редкой формы врожденного мышечного заболевания, обусловленного гомозиготной мутацией в гене *TRIP4*.

Ген *TRIP4* состоит из 67,5 т. п. н., содержит 13 экзонов и кодирует 65 кДа белок ASC-1 (активирующий сигнал коинтегратор-1), малоизвестный коактиватор транскрипции. Белок ASC-1 является регулятором миогенеза, влияющим на рост миотубов. Сообщалось, что *TRIP4* выражен повсеместно, но до недавнего времени никогда не упоминалось о его связи с развитием скелетных мышц или их функциями. Чтобы прояснить эту потенциально новую роль белка ASC-1, L. Davignon и соавт. (2016) сначала проанализировали с помощью вестерн-блоттинга профиль экспрессии ASC-1 во взрослых тканях мышцы, включая различные скелетные мышцы [1]. Белок ASC-1 экспрессировался в 10 раз ниже во всех мышцах аксиальной группы (паравертебральных мышцах, диафрагме) по сравнению с мышцами конечностей. Это распределение согласуется с клиническим фенотипом описанных пациентов [1].

В настоящее время в мире описаны 4 пациента с ВМД типа Давиньон—Шове (см. таблицу).

У описанных L. Davignon и соавт. (2016) пациентов был выявлен вариант нуклеотидной последовательности, приводящий к остановке синтеза полнофункционального белка (с.950G>A (NM_016213.4), p.W297Ter), локализованный в 7-м экзоне гена [1]. Вариант был выявлен в гомозиготном состоянии у всех 4 пациентов, в гетерозиготном состоянии — у их родителей. Авторы подчеркнули, что морфологическая картина мышечных изменений включает признаки как ВМ, так и ВМД.

В нашем случае выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности в гене *TRIP4* в гомозиготном состоянии, приводящий к остановке синтеза полнофункционального белка (chr15:64686179,

Клиническая характеристика пациентов с врожденной мышечной дистрофией типа Давиньон–Шове [1]
 Clinical characteristics of patients with congenital muscular dystrophy Davignon–Chauveau [1]

Пациент, пол, возраст Patient, gender, age	Перинатальный период Perinatal signs	Раннее моторное развитие Early motor development	Максимальная двигательная способность Maximum motor ability	Оценка двигательной способности Evolution of motor performance	Сколиоз Scoliosis	Ригидный позвоночник Rigid spine
Муж., 20 лет Male, 20 years	Острая гипоксия плода, оценка по шкале Апгар 6/8. Неонатальная гипотония, слабые движения в конечностях, питание через назогастральный зонд в первые 2 года, вентиляционная поддержка Acute fetal hypoxia (DIP2), APGAR 6/8. Neonatal hypotonia (>axial), poor limb antigravity movements, intermittent NG feeding in the first 2 years, neonatal ventilatory assistance	Задержка моторного развития Delayed motor milestones	В 14 лет: стоит без поддержки, делает несколько шагов в помещении с ходоком, ест самостоятельно At 14 years: Standing unsupported, walking a few steps indoors with a walker, eating alone	Улучшение до 14 лет, медленно прогрессирующее развитие после этого. С 15 лет в инвалидной коляске Improving until age 14 years, slowly progressive afterwards. WCB at 15 years	+++ С 8 лет. Артродез в 15 лет From age 8 years. Arthrodesis at 15 years	++
Жен., 9 лет Fem, 9 years	Неонатальная гипотония, слабые движения в конечностях Neonatal hypotonia (>axial), poor limb antigravity movements	Задержка моторного развития (пошла без поддержки в 4 года) Delayed motor milestones (walked unsupported at 4 years)	В 7 лет: ходит без поддержки >50 мес (ковыляющая походка), может поднять стул с трудом At 7 years: walking unsupported >50 months (waddling gait), could raise from a chair with difficulties	Улучшение до 7 лет, затем стабильное или медленно прогрессирующее развитие. С 11 лет в инвалидной коляске Improving until age 7 years, then stable or slowly progressive, WCB at 11 years	++ С 9 лет. Артродез в 12 лет From age 9 years. Arthrodesis at 12 years	++
Жен., 16 мес Fem, 16 months	Гидрамнион, дистоция плеча с поражением левого плечевого сплетения, оценка по шкале Апгар 3/5/7. Неонатальная гипотония, слабые движения в конечностях, слабый крик, слабое глотание, питание через назогастральный зонд в возрасте 7 мес Hydramnion, shoulder dystocia with left brachial plexus lesion, APGAR 3/5/7. Neonatal hypotonia (>axial), poor antigravity movements, weak cry, poor deglutition, transient NG feeding at age 7 months	Задержка моторного развития Delayed motor milestones	Плохой контроль головы в 8 мес, частичная антигравитация движений конечностей, сидит с поддержкой Poor head control at 8 months, partial limb antigravity movements, sitting with support	Стабильное Stable	-- В 6 мес At 6 months	--
Жен., 5 лет Fem, 5 years	Неонатальная гипотония, трудности в питании, респираторные нарушения, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастростома Neonatal hypotonia, feeding difficulties, respiratory difficulties, gastroesophageal reflux, gastrostomy	Задержка моторного развития Delayed motor milestones	Частично переворачивается, сидит без поддержки, ползет по ягодицам в 10 лет Partially rolls over, sits without support, crawls on her buttocks at 10 years	Стабильное Stable	+++ Со школьного возраста, прогрессирующий From school age, progressive	--

Респираторная поддержка Respiratory involvement	Контрактуры суставов Joint contractures	Гипермобильность суставов Joint hyperlaxity	Кожный фенотип Skin phenotype	Дисморфические особенности Dysmorphic features	Другое Other
<p>С рождения. Ночная вентиляция с 11 мес. Частые респираторные инфекции с 2 мес, профилактическая терапия антибиотиками. Трахеотомия в 17 мес. Вентилируется 23/24 ч в 20 лет</p> <p>From birth. Night ventilation from 11 months Frequent respiratory infections from 2 months, prophylactic antibiotic treatment Tracheotomy at 17 months Ventilated 23/24 h at 20 years old</p>	<p>Мягкие. После 14 лет. Бедренные и голеностопные суставы</p> <p>After age 14 years. Hips, ankles</p>	<p>++</p>	<p>+++</p>	<p>Воронкообразная грудная клетка. Вальгусная деформация стоп</p> <p>Funnel thorax. Pectus excavatum. Valgus feet</p>	<p>Избыточная масса тела. Трудности в обучении. Задержка полового созревания. Эктопия яичка</p> <p>Overweight Learning difficulties Delayed puberty Testicular ectopia</p>
<p>Короткое обструктивное апноэ в 2 года. Ночная вентиляция с 11 лет. Частые респираторные инфекции с 2 мес, профилактическое лечение антибиотиками. Компьютерная томография грудной клетки: базальный правый ателектаз</p> <p>Short obstructive apnoeas at 2 years. Night ventilation from 11 years. Frequent respiratory infections from age 2 months, prophylactic antibiotic treatment. Thorax computed tomography: basal right atelectasia</p>	<p>От мягкой до средней с 15 лет. Бедренные, коленные и голеностопные суставы</p> <p>From age 15 years. Hips, knees, ankles</p>	<p>++</p>	<p>++</p>	<p>Воронкообразная грудная клетка. Вальгусная деформация стоп</p> <p>Flat thorax Pectus excavatum Valgus feet</p>	<p>Избыточная масса тела. Крупные стопы</p> <p>Overweight. Big legs</p>
<p>С рождения. Слабый кашель, частые респираторные инфекции с 2 мес. Гиповентиляция. Интубация в 15 мес (тяжелая дыхательная декомпенсация). Трахеотомия в 10 мес. Умер в 16 мес</p> <p>From birth weak cough, frequent respiratory infections from 2 months Hypoventilation Intubation at 15 months (severe respiratory decompensatio) Deceased at 16 months</p>	<p>Нет</p> <p>No</p>	<p>++</p>	<p>+++</p>	<p>Неизвестно</p> <p>Unknown</p>	<p>Неизвестно</p> <p>Unknown</p>
<p>С рождения. Ночная вентиляция. Трахеотомия в 10 мес</p> <p>From birth Night ventilation Tracheotomy at 10 months</p>	<p>Нет в возрасте 10 лет</p> <p>None at 10 years</p>	<p>+++</p>	<p>+</p>	<p>Высокое аничное нёбо. Плоская грудная клетка</p> <p>High-arched palate Flat thorax</p>	<p>Большие стопы. Задержка речевого развития. Трудности в обучении</p> <p>Big legs delayed speech development Learning difficulties</p>

Пациент, пол, возраст Patient, gender, age	Перинатальный период Perinatal signs	Раннее моторное развитие Early motor development	Максимальная двигательная способность Maximum motor ability	Оценка двигательной способности Evolution of motor performance	Сколиоз Scoliosis	Ригидный позвоночник Rigid spine
Жен., 2 мес (собственный случай) Fem, 2 months (our clinical case)	Респираторная поддержка (искусственная вентиляция легких). Нарушения глотания. Неонатальная гипотония. Гипокинезия, гипоплазия плечевого пояса. Нарушение ротации в плечевых суставах, ограничение сгибания рук в локтевых суставах, контрактуры в локтевых, коленных суставах, гиперразведение в тазобедренных суставах Ventilatory assistance Swallowing disorders. Neonatal hypotension. Hypokinesia, hypoplasia of the shoulder girdle. Impaired rotation in the shoulder joints, limitation of flexion of the arms in the elbow joints, contractures in the elbow, knee joints, hyperextension in the hip joints	Задержка моторного развития Delayed motor milestones	Спонтанная двигательная активность бедная, генерализованная задержка развития психо-неврологических функций. Бульбарно-псевдобульбарный синдром. Двигательные нарушения по тетрапаретическому типу с акцентом в ногах. Миопатический синдром (гипомимия, гипотония, гипо-, арефлексия) Spontaneous motor activity is poor, generalized development delay of psycho-neurological functions. Bulbar-pseudobulbar syndrome. Motor disorders of the tetraparetic type with an accent in the legs. Myopathic syndrome (hypomimia, hypotension, hypo-, areflexia)	Незначительное увеличение объема движений в период бодрствования на бок Slight increase in the range of motion during wakefulness, turns over on its side	Деформация грудной клетки (уплощение туловища) Chest deformity (flattening of the trunk)	—

с.136С>Т, р.Arg46Ter, 2-й экзон, NM_016213.4). Принимая во внимание тот факт, что мутации в гене *TRIP4* приводят к 2 фенотипам: ВМД и СМА, у описываемой нами пациентки был выставлен диагноз ВМД типа Давиньон—Шове на основании выявленной мутации и отсутствия клинических данных в пользу СМА, а именно отсутствия фасцикуляций и наличия нехарактерного для СМА типа дыхания. Также у пациентки не отмечалось спонтанных внутриутробных и постнатальных переломов костей, описанных у пациентов с гомозиготной мутацией в гене *TRIP4*. Поэтому диагностический поиск был направлен на диагностику ВМ. Впоследствии клинический диагноз был подтвержден гистологической картиной при патоморфологическом исследовании биоптата мышечной ткани — большая часть мышечных волокон имели признаки выраженной незрелости (включая стадию миотубов) и центрально расположенные ядра. В описываемом нами случае клиническое проявление заболевания у пациентки согласуется с представленным в литературе фенотипом. На момент осмотра и наблюдения ребенку было

только 2 мес, поэтому было сложно прогнозировать течение заболевания. Как и у описанных L. Davignon и соавт. (2016) пациентов, у представленного нами ребенка тяжелое состояние с рождения было обусловлено дыхательной недостаточностью, требующей респираторной поддержки, неврологической симптоматикой в виде синдрома угнетения за счет церебральной депрессии. У девочки отмечались мышечная гипотония и следующие фенотипические особенности: множественные врожденные пороки развития опорно-двигательной системы (контрактуры и деформации), артрогрипоз, низко посаженные ушные раковины, арахнодактилия, гипертелоризм, готическое нёбо, краниостеноз, плагиоцефалия. В результате проведения полноэкзомного секвенирования выявлен ранее не описанный патогенный вариант нуклеотидной последовательности в гене *TRIP4* в гомозиготном состоянии, приводящий к остановке синтеза полнофункционального белка (chr15:64686179, с.136С>Т, р.Arg46Ter, 2-й экзон, NM_016213.4). Мутация в гене *TRIP4* была валидирована методом секвенирования по Сэнгеру

Окончание таблицы
End of table

Респираторная поддержка Respiratory involvement	Контрактуры суставов Joint contractures	Гипермобильность суставов Joint hyperlaxity	Кожный фенотип Skin phenotype	Дисморфические особенности Dysmorphic features	Другое Other
С рождения искусственная вентиляция легких через назотрахеальную трубку. Дыхательная недостаточность III ст. Дисфагия смешанного генеза. Зависимость от респиратора. Носитель трахеостомы с 1 мес. Частые респираторные инфекции From birth ventilation through the nasotracheal tube. Respiratory failure of the III degree. Dysphagia of mixed genesis. Respirator addiction. Tracheostomy carrier from 1 month Frequent respiratory infections	С рождения ограничение ротации в плечевых суставах, ограничение сгибания в локтевых суставах, камптодактилия From birth, restriction of rotation in the shoulder joints, restriction of flexion in the elbow joints, camptodactyly	Дисплазия тазобедренных суставов Dysplasia of the hip joints	Тургор мягких тканей снижен. Подкожная жировая клетчатка выражена слабо Turgor of soft tissues is reduced. Subcutaneous adipose tissue is poorly expressed	Высокое нёбо, низкорасположенные ушные раковины, гипертелоризм, краниосиностоз, плагиоцефалия, артрогрипоз, арахнодактилия, гипертелоризм, готическое нёбо High palate, low-lying auricles, hypertelorism, craniosynostosis, plagiocephaly, arthrogyposis, arachnodactyly, hypertelorism, gothic palate	Зависимость от искусственной вентиляции легких. Дополнительная трабекула левого желудочка. Синусовая тахикардия. Вторичная миокардиодистрофия. Парез надгортанника справа. Грануляция голосовой складки слева. Органическое поражение проводящих путей зрительного анализатора. Наличие трахеостомы. Паллиативная помощь. Парез надгортанника. Грануляции левой голосовой связки Dependence on ventilation. Additional trabecula of the left ventricle. Sinus tachycardia. Secondary myocardial dystrophy. Epiglottis paresis on the right. Vocal fold granulation on the left. Organic damage to the pathways of the visual analyzer. The presence of a tracheostomy. Palliative care. Epiglottis paresis. Left vocal cord granulation

у ребенка, и исследовано ее происхождение. Мать и отец девочки являются носителями гетерозиготного варианта в гене *TRIP4*.

В своей работе L. Davignon и соавт. (2016) описывают новую особо тяжелую форму аутосомно-рецессивной ВМД с характерным уникальным фенотипом и генетической основой [1]. Гистологически у пациентов были выявлены необычные ассоциации мультистержней, «кэпов» и дистрофических поражений. Описанная L. Davignon и соавт. (2016) новая модель подчеркивает гистологическое перекрытие не только между 2 различными формами ВМ (МЯБ, «кэп»-миопатия), но также между 2 различными нозологическими группами (ВМ, ВМД) [1, 11]. Информированного согласия родителей на проведение биопсии мышц у описываемой нами пациентки не было получено, по этой причине мы не смогли более подробно оценить гистологическую картину и сравнить ее с данными литературы.

Ранее описанные пациенты демонстрируют узнаваемый клинический фенотип: тяжелая гипотония

новорожденных, которая обуславливает трудности при кормлении и потенциально летальную недостаточность дыхания с младенчества; преимущественно аксиальная мышечная слабость и контрактуры (ригидный позвоночник), дорсальный лордоз, прогрессирующий сколиоз и относительная слабость лицевых мышц; гипермобильность суставов, аномалии кожи и потеря способности передвигаться, напоминающая тяжелую, связанную с коллагеном VI форму ВМД, в отсутствие контрактур конечностей. L. Davignon и соавт. (2016) представляют первое описание мутаций в гене *TRIP4*, приводящих к нарушению регуляции транскрипции, и рассматривают их как новый механизм и патофизиологический путь при врожденных заболеваниях мышц. Выраженная слабость аксиальных мышц и рестриктивная недостаточность дыхания с вовлечением диафрагмы у пациентов коррелируют с относительно высокой экспрессией *TRIP4* в паравerteбральных мышцах и диафрагме по сравнению с мышцами конечностей [1].

Высокие уровни белка ASC-1 были также обнаружены в легких, коже и печени, что соответствует фенотипу кожи, но не объясняет отсутствия признаков аномалий паренхимы легкого у пациентов. *TRIP4* также экспрессируется в сердце, поэтому предполагается, что вовлечение миокарда с более поздним началом не может быть исключено у молодых пациентов. Мутация в гене *TRIP4*, выявленная L. Davignon и соавт. (2016), приводит к полному истощению ASC-1 и чисто рецессивному фенотипу. Но фенотипический спектр, связанный с аномалиями ASC-1, еще предстоит определить [1].

Таким образом, L. Davignon и соавт. (2016) предлагают, чтобы пациенты с различными генетически неохарактеризованными врожденными заболеваниями мышц, особенно (но не только) при МСБ, коллаген VI-подобной и/или «кэп»-миопатии, с частичным дефицитом коллагена VI или без него, были скринированы на мутации в гене *TRIP4* [1, 34]. Кроме того, результаты предполагают, что гены, кодирующие другие белки комплекса ASC-1, представляют собой новые гены-кандидаты для врожденных заболеваний мышц. Ген *TRIP4* кодирует ASC-1, не полностью охарактеризованный коактиватор транскрипции [35, 36].

Некоторые бифункциональные белки также могут участвовать в сплайсинге РНК [37]. ASC-1 (также известный как p65) был первоначально выделен в виде белка – партнера рецептора фактора транскрипции гормонов щитовидной железы [38]. Впоследствии было обнаружено, что он содержит домен цинкового пальца типа E1A, который взаимодействует с базальными транскрипционными факторами, транскрипционными интеграторами (CBP, SRC1) и другими ядерными рецепторами (такими как рецептор ретиноидной кислоты (RXRA) [39]). После взаимодействия с ASCC1, ASCC2 и ASCC3 (или p50, p100 и p200) ASC-1 образует комплекс ASC-1, который связывает регуляторы транскрипции, упомянутые выше, с базальным транскрипционным аппаратом [40].

Кроме того, ASC-1 содержит консервативный С-концевой домен, который определяет суперсемейство (гомология ASC-1 (ASCH) домены) с предполагаемой РНК-связывающей активностью и, как было предсказано *in silico*, опосредует некоторые взаимодействия между РНК и комплексом ASC-1 [41]. Согласно экспериментальным данным, ASC-1 локализуется в ядрах или цитоплазме фибробластов крыс при разных клеточных состояниях [39], чтобы модулировать экспрессию антиапоптотического ингибитора активатора плазминогена-2 (PAI2) при раке желудка в AGS-клетках [42] и действовать в качестве коактиватора факторов транскрипции AP1, NF-κB и SRF в HeLa-клетках [40].

Также было высказано предположение, что ASC-1 участвует в защите от старения у личинок *Caenorhabditis elegans* [43], и *TRIP4* недавно был рассмотрен в качестве локуса для определения риска развития болезни

Альцгеймера [44]. Целостность комплекса ASC-1, по-видимому, имеет решающее значение для его эффектов трансактивации [40, 42]. ASCC1 и ASCC3 взаимодействуют напрямую, а ASCC3 и ASCC2 связываются с ASC-1. Нет ни одного известного прямого взаимодействия между ASCC2 и любым другим членом комплекса, предполагая, что присутствие ASC-1 может быть необходимым для связи различных компонентов комплекса [40], хотя это никогда не было экспериментально исследовано. Используя первичные культивируемые клетки от пациентов в качестве первой модели истощения ASC-1 у людей, L. Davignon и соавт. (2016) нашли доказательства непосредственной совместимости с взаимодействием ASCC2 и ASCC3, несмотря на отсутствие ASC-1 [1].

Данные результаты свидетельствуют о том, что ASC-1 является необязательным для формирования комплекса у людей, и указывают на то, что другие до сих пор неизвестные факторы потенциально вовлечены во взаимодействие ASCC2 и ASCC3. Необходимы дополнительные исследования, чтобы уточнить, свидетельствует ли это изменение о дефектном формировании комплекса при отсутствии ASC-1 или об активации компенсаторных механизмов с участием этих белков.

Принимая во внимание тяжелый врожденный мышечный фенотип у описанных L. Davignon и соавт. (2016) пациентов и у нашей пациентки с мутациями в гене *TRIP4*, можно говорить о том, что ASC-1 необходим для нормальной функции скелетных мышц. Транскрипция *TRIP4* начинается в E11.5 в мышечных структурах [45], что предполагает роль ASC-1 в развитии мышц. Миогенез – это последовательный процесс, в течение которого миобласты формируются при активации и дифференцировке мышечных предшественников (сателлитных клеток (СК)) и затем собираются, чтобы сформировать многоядерные миотубы, которые, в свою очередь, растут и созревают, чтобы стать новыми мышечными волокнами.

В прошлые годы мутации в генах, включенных в ранние стадии миогенеза, а именно поддержание пула СК и слияние миобластов, были связаны с врожденным заболеванием мышц. Они включают ген *STAC3*, кодирующий белок триадического соединения, который регулирует отрицательно дифференцировку и слияние СК в миотубы [46], но также *HACD1/PTPLA* [47], кодирующий 3-гидроксиацил-КоА-дегидратазу 1, которая способствует слиянию миобластов [48]. Дефекты в генах *SEPN1* или *MEGF10*, которые вызывают рецессивные формы миопатии с министержневыми включениями, также были связаны с аномалиями в регуляции СК [23, 49, 50]. В отличие от *MEGF10* [50], транскрипция *TRIP4* значительно не увеличивается во время активации СК [51, 52], начальной стадии миогенеза.

Данные результаты предполагают, что ASC-1 не играет важной роли в регуляции СК или начальной

миогенной дифференцировки. Уровни ASC-1 увеличиваются с дифференцировкой, и дефицит этого белка связан со сниженным ростом миотубов как *in vitro*, так и *ex vivo*. На основании этих данных ASC-1 рассматривается как новый регулятор миогенеза, а дефекты поздней миогенной дифференцировки и роста миотубов — как новый механизм при наследственной болезни человека.

Заключение

Таким образом, описывая пациентку с новой формой врожденного нервно-мышечного заболевания, которая потенциально может быть включена в группу состояний, связанных с дефектами в других белках комплекса ASC-1, мы предлагаем обратить на это внимание генетиков и неврологов при диагностике

редких врожденных форм мышечной слабости с ранней дыхательной недостаточностью [53]. Исследование, выполненное L. Davignon и соавт. (2016), и наше наблюдение расширяют гистологический, клинический и молекулярный спектр врожденных нервно-мышечных заболеваний. Выявление транскрипционной корегуляции как нового патофизиологического пути и роли ASC-1 как одного из регуляторов поздней миогенной дифференцировки и роста миотубов (как, например, потеря массы скелетных мышц при старении, раке и диабете) может быть полезно не только с целью определения тактики медицинского сопровождения пациента и медико-генетического консультирования семьи, но и в качестве модельной парадигмы для изучения новых факторов и механизмов, которые контролируют массу скелетных мышц и их физиологию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Davignon L., Chauveau C., Julien C. et al. The transcription coactivator ASC-1 is a regulator of skeletal myogenesis, and its deficiency causes a novel form of congenital muscle disease. *Hum Molec Genet* 2016;25:1559–73. DOI: 10.1093/hmg/ddw033.
- Bonnemann C.G., Wang C.H., Quijano-Roy S. et al. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord* 2014;24:289–311. DOI: 10.1016/j.nmd.2013.12.011.
- Gilbreath H.R., Castro D., Iannaccone S.T. Congenital myopathies and muscular dystrophies. *Neurol Clin* 2014;32:689–703. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.04.006.
- North K.N., Wang C.H., Clarke N. et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscul Disord* 2014;24:97–116. DOI: 10.1016/j.nmd.2013.11.003.
- Engel A.G., Gomez M.R., Groover R.V. Multicore disease. A recently recognized congenital myopathy associated with multifocal degeneration of muscle fibres. *Mayo Clin Proc* 1971;46:666–81.
- Ferreiro A., Estournet B., Chateau D. et al. Multi-minicore disease — searching for boundaries: phenotype analysis of 38 cases. *Ann Neurol* 2000;48:745–57.
- Lehtokari V.L., Ceuterick-de Groote C., de Jonghe P. et al. Cap disease caused by heterozygous deletion of the betatropomyosin gene TPM2. *Neuromuscul Disord* 2007;17:433–42. DOI: 10.1016/j.nmd.2007.02.015.
- Endo T. Glycobiology of alpha-dystroglycan and muscular dystrophy. *J Biochem* 2014;157:1–12. DOI: 10.1093/jb/mvu066.
- Quijano-Roy S., Mbieleu B., Bonnemann C.G. et al. *De novo LMNA* mutations cause a new form of congenital muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2008;64:177–186. DOI: 10.1002/ana.21417.
- Wallgren-Pettersson C., Sewry C.A., Nowak K.J., Laing N.G. Nemaline myopathies. *Semin Pediatr Neurol* 2011;18:230–8. DOI: 10.1016/j.spen.2011.10.004.
- Ravenscroft G., Laing N.G., Bonnemann C.G. Pathophysiological concepts in the congenital myopathies: blurring the boundaries, sharpening the focus. *Brain* 2015;138:246–68. DOI: 10.1093/brain/awu368.
- Snoeck M., van Engelen B.G., Kusters B. et al. RYR1-related myopathies: a wide spectrum of phenotypes throughout life. *Eur J Neurol* 2015;22:1094–112. DOI: 10.1111/ene.12713.
- Horstick E.J., Linsley J.W., Dowling J.J. et al. Stac3 is a component of the excitation-contraction coupling machinery and mutated in Native American myopathy. *Nat Commun* 2013;4:1952. DOI: 10.1038/ncomms2952.
- Nelson B.R., Wu F., Liu Y. et al. Skeletal muscle-specific T-tubule protein STAC3 mediates voltage-induced Ca²⁺ release and contractility. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:11881–6. DOI: 10.1073/pnas.1310571110.
- Dowling J.J., Lawlor M.W., Dirksen R.T. Triadopathies: an emerging class of skeletal muscle diseases. *Neurotherapeutics* 2015;1:773–85. DOI: 10.1007/s13311-014-0300-3.
- Jungbluth H., Gautel M. Pathogenic mechanisms in centronuclear myopathies. *Front Aging Neurosci* 2015;6:339. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00339.
- Jungbluth H., Sewry C., Brown S.C. et al. Minicore myopathy in children: a clinical and histopathological study of 19 cases. *Neuromuscul Disord* 2000;10:264–73. DOI: 10.1016/S0960-8966(99)00125-X.
- Chauveau C., Bonnemann C.G., Julien C. et al. Recessive TTN truncating mutations define novel forms of core myopathy with heart disease. *Hum Mol Genet* 2014;23:980–91. DOI: 10.1093/hmg/ddt494.
- Ferreiro A., Quijano-Roy S., Pichereau C. et al. Mutations of the selenoprotein N gene, which is implicated in rigid spine muscular dystrophy, cause the classical phenotype of multimicore disease: reassessing the nosology of early-onset myopathies. *Am J Hum Genet* 2002;71:739–49. DOI: 10.1086/342719.
- Ferreiro A., Monnier N., Romero N.B. et al. A recessive form of central core disease, transiently presenting as multi-minicore disease, is associated with a homozygous mutation in the ryanodine receptor type 1 gene. *Ann Neurol* 2002;51:750–9. DOI: 10.1002/ana.10231.
- Clarke N.F., Amburgey K., Teener J. et al. A novel mutation expands the genetic and clinical spectrum of *MYH7*-related myopathies. *Neuromuscul Disord* 2013;23:432–6. DOI: 10.1016/j.nmd.2013.02.009.
- Lorenzoni P.J., Scola R.H., Kay C.S. et al. Congenital myasthenic syndrome and minicore-like myopathy with *DOK7* mutation. *Muscle Nerve* 2013;48:151–2. DOI: 10.1002/mus.23724.
- Boyden S.E., Mahoney L.J., Kawahara G. et al. Mutations in the satellite cell gene *MEGF10* cause a recessive congenital myopathy with minicores. *Neurogenetics*

- 2012;13:115–24.
DOI: 10.1007/s10048-012-0315-z.
24. Majczenko K., Davidson A.E., Camelo-Piragua S. et al. Dominant mutation of *CCDC78* in a unique congenital myopathy with prominent internal nuclei and atypical cores. *Am J Hum Genet* 2012;91:365–71.
DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.06.012.
 25. Dowling J.J., Arbogast S., Hur J. et al. Oxidative stress and successful antioxidant treatment in models of *RYR1*-related myopathy. *Brain* 2012;135:1115–27.
DOI: 10.1093/brain/aws036.
 26. Lampe A.K., Dunn D.M., von Niederhausern A.C. et al. Automated genomic sequence analysis of the three collagen VI genes: applications to Ulrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy. *J Med Genet* 2005;42:108–20.
DOI: 10.1136/jmg.2004.023754.
 27. Petrini S., D'Amico A., Sale P. et al. Ulrich myopathy phenotype with secondary ColVI defect identified by confocal imaging and electron microscopy analysis. *Neuromuscul Disord* 2007;17:587–96.
DOI: 10.1016/j.nmd.2007.04.010.
 28. Okada M., Kawahara G., Noguchi S. et al. Primary collagen VI deficiency is the second most common congenital muscular dystrophy in Japan. *Neurology* 2007;69:1035–42. DOI: 10.1212/01.wnl.0000271387.10404.4e.
 29. Bertini E., D'Amico A., Gualandi F., Petrini S. Congenital muscular dystrophies: a brief review. *Semin Pediatr Neurol* 2011;18:277–88.
DOI: 10.1016/j.spen.2011.10.010.
 30. Clarke N.F., Domazetovska A., Waddell L. et al. Cap disease due to mutation of the beta-tropomyosin gene (*TPM2*). *Neuromuscul Disord* 2009;19:348–51.
DOI: 10.1016/j.nmd.2009.03.003.
 31. Butterfield R.J. Congenital muscular dystrophy and congenital myopathy. *Continuum (Minneapolis)* 2019;25(6):1640–61.
DOI: 10.1212/CON.0000000000000792.
 32. Ravenscroft G., Bryson-Richardson R.J., Nowak K.J., Laing N.G. Recent advances in understanding congenital myopathies. *F1000Res* 2017. PII: F1000 Faculty Rev-1921.
DOI: 10.12688/f1000research.16422.1.
 33. Bonne G., Rivier F., Hamroun D. The 2019 version of the gene table of neuromuscular disorders (nuclear genome). *Neuromuscul Disord* 2018;28(12):1031–63.
DOI: 10.1016/j.nmd.2018.09.006.
 34. Ferreira A., Ceuterick-de Groote C., Marks J.J. et al. Desmin-related myopathy with Mallory body-like inclusions is caused by mutations of the selenoprotein N gene. *Ann Neurol* 2004;55:676–86.
DOI: 10.1002/ana.20077.
 35. Agrawal P.B., Greenleaf R.S., Tomczak K.K. et al. Nemaline myopathy with minicores caused by mutation of the *CFL2* gene encoding the skeletal muscle actin-binding protein, cofilin-2. *Am J Hum Genet* 2007;80:162–7.
DOI: 10.1086/510402.
 36. Malfatti E., Schaeffer U., Chapon F. et al. Combined cap disease and nemaline myopathy in the same patient caused by an autosomal dominant mutation in the *TPM3* gene. *Neuromuscul Disord* 2013;23:992–7.
DOI: 10.1016/j.nmd.2013.07.003.
 37. Auboeuf D., Honig A., Berget S.M., O'Malley B.W. Coordinate regulation of transcription and splicing by steroid receptor coregulators. *Science* 2002;298:416–9.
DOI: 10.1126/science.1073734.
 38. Lee J.W., Choi H.S., Gyuris J. et al. Two classes of proteins dependent on either the presence or absence of thyroid hormone for interaction with the thyroid hormone receptor. *Mol Endocrinol* 1995;9:243–54.
DOI: 10.1210/mend.9.2.7776974.
 39. Kim H.J., Yi J.Y., Sung H.S. et al. Activating signal cointegrator 1, a novel transcription coactivator of nuclear receptors, and its cytosolic localization under conditions of serum deprivation. *Mol Cell Biol* 1999;19:6323–32.
DOI: 10.1128/mcb.19.9.6323.
 40. Jung D.J., Sung H.S., Goo Y.W. et al. Novel transcription coactivator complex containing activating signal cointegrator 1. *Mol Cell Biol* 2002;22:5203–11.
DOI: 10.1128/mcb.22.14.5203-5211.2002.
 41. Iyer L.M., Burroughs A.M., Aravind L. The ASCH superfamily: novel domains with a fold related to the PUA domain and a potential role in RNA metabolism. *Bioinformatics* 2006;22:257–63.
DOI: 10.1093/bioinformatics/bti767.
 42. Almeida-Vega S., Catlow K., Kenny S. et al. Gastrin activates paracrine networks leading to induction of PAI-2 via MAZ and ASC-1. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;296:1414–23.
DOI: 10.1152/ajpgi.90340.2008.
 43. Cherkasova V., Ayyadevara S., Egilmez N., Shmookler Reis R. Diverse *Caenorhabditis elegans* genes that are upregulated in dauer larvae also show elevated transcript levels in long-lived, aged, or starved adults. *J Mol Biol* 2000;300:433–48.
DOI: 10.1006/jmbi.2000.3880.
 44. Ruiz A., Heilmann S., Becker T. et al. Follow-up of loci from the International Genomics of Alzheimer's Disease Project identifies *TRIP4* as a novel susceptibility gene. *Transl Psychiatry* 2014;4:e358.
DOI: 10.1038/tp.2014.2.
 45. Yokoyama S., Ito Y., Ueno-Kudoh H. et al. A systems approach reveals that the myogenesis genome network is regulated by the transcriptional repressor RP58. *Dev Cell* 2009;17:836–48.
DOI: 10.1016/j.devcel.2009.10.011.
 46. Zhang Y., Cong X., Wang A., Jiang H. Identification of the *STAC3* gene as a skeletal muscle-specific expressed gene and a novel regulator of satellite cell differentiation in cattle. *J Anim Sci* 2014;92:3284–90.
DOI: 10.2527/jas.2014-7656.
 47. Muhammad E., Reish O., Ohno Y. et al. Congenital myopathy is caused by mutation of *HACD1*. *Hum Mol Genet* 2013;22:5229–36.
DOI: 10.1093/hmg/ddt380.
 48. Blondelle J., Ohno Y., Gache V. et al. HACD1, a regulator of membrane composition and fluidity, promotes myoblast fusion and skeletal muscle growth. *J Mol Cell Biol* 2015;5:429–40.
DOI: 10.1093/jmcb/mjv049.
 49. Castets P., Bertrand A.T., Beuvin M. et al. Satellite cell loss and impaired muscle regeneration in selenoprotein N deficiency. *Hum Mol Genet* 2011;20:694–704.
DOI: 10.1093/hmg/ddq515.
 50. Logan C.V., Lucke B., Pottinger C. et al. Mutations in *MEGF10*, a regulator of satellite cell myogenesis, cause early onset myopathy, areflexia, respiratory distress and dysphagia (EMARDD). *Nat Genet* 2011;43:1189–92. DOI: 10.1038/ng.995.
 51. Fukada S., Uezumi A., Ikemoto M. et al. Molecular signature of quiescent satellite cells in adult skeletal muscle. *Stem Cells* 2007;5:2448–59.
DOI: 10.1634/stemcells.2007-0019.
 52. Li Z., Gilbert J.A., Zhang Y. et al. An HMG2-IGF2BP2 axis regulates myoblast proliferation and myogenesis. *Dev Cell* 2012;3:1176–88.
DOI: 10.1016/j.devcel.2012.10.019.
 53. Беленикин М.С., Жилина С.С., Баринов А.А. и др. Аллельный вариант врожденной миопатии Салиха. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2015;60(3):89–93. [Belenikin M.S., Zhilina S.S., Barinov A.A. et al. Allelic variant of Salih congenital myopathy. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2015;60(3):89–93. (In Russ.)].

Вклад авторов

Т.В. Кожанова: обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;
С.С. Жилина: написание статьи, описание клинического случая;
Т.И. Мещерякова, А.А. Козина: обзор публикаций по теме статьи;
М.Ю. Шорина, И.Ф. Деменьшин, Г.Г. Прокопьев: описание клинического случая;
И.В. Канивец: получение данных генетического исследования;
В.С. Сухоруков, П.Л. Ануфриев, Т.И. Баранич: морфологические исследования.

Authors' contributions

T.V. Kozhanova: review of publications on the topic of the article, writing the article;
S.S. Zhilina: writing an article, describing a clinical case;
T.I. Mescheryakova, A.A. Kozina: review of publications on the topic of the article;
M.Yu. Shorina, I.F. Demenshin, G.G. Prokopiev: description of a clinical case;
I.V. Kanivets: obtaining genetic research data;
V.S. Suchorukov, P.L. Anufriev, T.I. Baranich: morphological studies.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.В. Кожанова / T.V. Kozhanova: <https://orcid.org/0000-0001-9101-5213>
С.С. Жилина / S.S. Zhilina: <https://orcid.org/0000-0002-2400-0748>
Т.И. Мещерякова / T.I. Mescheryakova: <https://orcid.org/0000-0002-5970-565X>
И.В. Канивец / I.V. Kanivets: <https://orcid.org/0000-0003-0499-5167>
В.С. Сухоруков / V.S. Suchorukov: <https://orcid.org/0000-0002-0552-6939>
Т.И. Баранич / T.I. Baranich: <https://orcid.org/0000-0002-8999-9986>
А.Г. Притыко / A.G. Prityko: <https://orcid.org/0000-0001-8899-4107>

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители пациентки подписали информированное согласие на проведение исследований и публикацию полученных данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The parents of the patient signed an informed consent to conduct the studies and publish the data obtained.