



ПОТЕНЦИАЛ-ЗАВИСИМЫЕ НАТРИЕВЫЕ КАНАЛЫ И ИХ РОЛЬ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ЭПИЛЕПСИИ

С. И. Галявин², А. А. Завражнова², А. П. Герасимов¹,
В. А. Хачатрян¹, Н. Е. Иванова¹

¹ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург,

²ФГБУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ. Эпилепсии представляют собой гетерогенную группу состояний, характеризующихся повторяющимися припадками. В настоящее время идентифицировано более 700 генов, ассоциированных с эпилепсией некоторые из них, кодируют субъединицы натриевых каналов. В связи с тенденциями развития персонализированной медицины и высокой доступности секвенирования генома, изучение вклада мутаций натриевых каналов в патогенез эпилепсии является актуальной.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Анализ эпилептогенных мутаций в генах натриевых каналов по данным базы OMIM.

МЕТОДЫ: Анализ базы данных OMIM и актуальных публикаций о генетике натриевых каналов, и их связи с эпилептогенезом.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Была дана характеристика эпилептогенных и неэпилептогенных мутаций в генах натриевых каналов с позиции системной геномики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Показана связь мутаций в генах натриевых каналов с рядом наследственных эпилепсий, включая раннюю инфантильную эпилептическую энцефалопатию. Показано, что данные исследования с использованием методов системной геномики могут иметь значение для неврологической, кардиологической и нейрохирургической практики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: потенциал-зависимые натриевые каналы, эпилепсия, SCN 1A, SCN 2A, SCN 3A, SCN 8A, дети, ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия.

Для цитирования: Галявин С. И., Завражнова А. А., Герасимов А. П., Хачатрян В. А., Иванова Н. Е. Потенциал-зависимые натриевые каналы и их роль в этиопатогенезе эпилепсии. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(1-2):23–28

SODIUM VOLTAGE-GATED CHANNELS AND THEIR ROLE IN THE ETIOPATHOGENESIS OF EPILEPSY

S. I. Galiavin², A. A. Zavrazhnova², A. P. Gerasimov¹, W. A. Khachatryan¹, N. E. Ivanova¹

¹Almazov National Medical Research Centre Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg,

²“Pavlov First Saint Petersburg State Medical University” Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

SUMMARY. Epilepsies are a heterogeneous group of conditions characterized by recurrent seizures. Currently, more than 700 epilepsy-associated genes have been identified, some of them encoding sodium channel subunits. In connection with the trends in the development of personalized medicine and the high availability of genome sequencing, the study of the contribution of sodium channel mutations to the pathogenesis of epilepsy is relevant. The task of the study was analysis of epileptogenic mutations in sodium channel genes according to the OMIM database.

METHODS. Analysis of the OMIM database and current publications on the genetics of sodium channels, and their relationship with epileptogenesis.

RESULTS. Epileptogenic and non-epileptogenic mutations in sodium channel genes were characterized from the perspective of systemic genomics.

DISCUSSION. The association of mutations in sodium channel genes with a number of hereditary epilepsies, including early infantile epileptic encephalopathy (developmental and epileptic encephalopathy), has been shown. It is shown that these studies using the methods of systemic genomics can be important for neurological, cardiological and neurosurgical practice.

KEY WORDS: sodium voltage-gated channels, epilepsy, SCN 1A, SCN 2A, SCN 3A, SCN 8A, children, developmental and epileptic encephalopathy.

For citation: Galiavin S. I., Zavrazhnova A. A., Gerasimov A. P., Khachatryan W. A., Ivanova N. E. Sodium voltage-gated channels and their role in the etiopathogenesis of epilepsy. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;14(1-2):23–28

Список сокращений:

НК — натриевые каналы

ПЗНК — Потенциал-зависимые натриевые каналы

ПНЗНК — Потенциал-независимые натриевые каналы

Введение.

Потенциал-зависимые натриевые каналы (ПЗНК) имеют схожую аминокислотную последовательность, структуру и функцию. [1] ПЗНК обнаружены во всех возбудимых тканях, включая миокард, мышечную ткань и нейроны ЦНС и ПНС. Они отвечают за генерацию и проведение потенциала действия в клетках. Состоят из пора-формирующей гликозилированной альфа-субъединицы и двух малых вспомогательных бета-субъединиц. Субъединица α является доминирующей и отвечает за потенциал-зависимую активность, ионную селективность и устойчивость к тетродотоксинам. Специфическая роль β -субъединиц включает: регулирование электрокинетики всего натриевого канала (НК); регулирование зависимости НК от напряжения; регулирование экспрессии НК на поверхности клеточной мембраны; а также они выступают в качестве молекул адгезии с белками цитоскелета, внеклеточными мотивами и другими цитокинами. [1,2,3,4,5,6] Генетические варианты НК SCN1A/2A/3A/8A/1B, экспрессируемые в головном мозге человека, связаны с гетерогенными фенотипами эпилепсии и нарушениями нервного развития. [1,7,8,9]

По данным ВОЗ, эпилепсия является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний, которым страдают около 50 миллионов человек всех возрастов во всем мире. Она имеет бимодальное распределение в зависимости от возраста с максимумами у детей и у лиц старше 60 лет. [10]

Классификация эпилепсии, представленная ILAE в 2017 году, распределила формы по типам эпилепсии (очаговая, генерализованная, комбинированная генерализованная и фокальная, неутонченная) и этиологии (структурная, генетическая, инфекционная, метаболическая, иммунная, неизвестная). [11,12] Согласно этой классификации, группа ранних инфантильных эпилептических энцефалопатий (developmental and epileptic encephalopathy DEE, ранее epileptic encephalopathy, early infantile EIEE) является генерализованной генетической эпилепсией.

Цель работы состояла в том, чтобы описать актуальный спектр мутаций, приводящих к нарушениям натриевых каналов, и их роль в этиопатогенезе эпилепсии с позиции системной геномики.

Методы. В качестве основного инструмента поиска использовалась база данных OMIM. Информация была преобразована в формализованную базу данных (включая название гена, номер по OMIM, цитогенетическую локализацию, физиологические функции, ассоциированные заболевания). Анализ включает аспекты физиологии и взаимодействия между генами и группами генов. Цитогенетическое расположение генов было проанализировано, как важный аспект генетического взаимодействия. Исследование проходило с использованием методов системной геномики и интерактомики.

Результаты. Описано 23 гена натриевых каналов, из них 14 потенциал-зависимых натриевых каналов (ПЗНК) и 9 потенциал-независимых натриевых каналов (ПНЗНК). 10 ПЗНК кодируют альфа- и 4 бета-субъединицы. Связь с заболеваниями была обнаружена у 16 генах натриевых каналов, 13 из них потенциал-зависимые, а 3 — потенциал-независимые. Связь натриевых каналов с различными заболеваниями (включая эпилепсию) исходно подробно описана в обзоре. [13]

Таблица 1. Альфа-субъединица. Table 1. Alpha-subunit

Ген	Шифр по OMIM	Цитогенетический локус	Связанные заболевания
SCN1A	182389	2q24.3	Генерализованная эпилепсия, с фебрильными припадками плюс, тип 2 (GEFS2P2) Generalized epilepsy with febrile seizures plus, type 2 [14] Синдром Драве Dravet syndrome [9,15,16,17,18,19,20] Семейные фебрильные судороги, 3A (FEB3A) Febrile seizures, familial, 3A [14,21] Мигрень, семейная гемиплегия, 3 (FHM3) Migraine, familial hemiplegic, 3 [16] Ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия 6B Developmental and epileptic encephalopathy 6B, non-Dravet (DEE 6B) [22,23]

<u>SCN2A</u>	182390	<u>2q24.3</u>	Ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия, 11 Developmental and epileptic encephalopathy 11 (DEE 62) [24,25,26] Доброкачественные семейные судороги новорождённых 3 (BFIS 3) Seizures, benign familial infantile, 3 [27] Эпизодическая атаксия 9 типа (EA9) Episodic ataxia, type 9 [27,28]
<u>SCN3A</u>	182391	<u>2q24.3</u>	Семейная фокальная эпилепсия, с переменными очагами, 4 (FFEVF4) Epilepsy, familial focal, with variable foci 4 [29,30] Ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия, 62 тип Developmental and epileptic encephalopathy 62 (DEE 62) [31]
<u>SCN4A</u>	603967	<u>17q23.3</u>	Гиперкалиемический периодический паралич, тип 2 (HYPP) Hyperkalemic periodic paralysis, type 2 Гипокалиемический периодический паралич, тип 2 (HOKPP2) Hypokalemic periodic paralysis, type 2 Врождённый миастенический синдром, 16 (CMS 16) Myasthenic syndrome, congenital, 16 Врождённая атипичная миотония, чувствительная к ацетазоламиду Myotonia congenita, atypical, acetazolamide-responsive Врождённая парамиятония (PMC) Paramyotonia congenital
<u>SCN5A</u>	600163	<u>3p22.2</u>	Семейная фибрилляция предсердий, 10 (ATFB 10) Atrial fibrillation, familial, 10 Синдром Бругада 1 (BRGDA1) Brugada syndrome 1 Дилатационная кардиомиопатия 1E (CDCD 2) Cardiomyopathy, dilated, 1E Непрогрессирующая блокада сердца Heart block, nonprogressive Прогрессирующая блокада сердца, тип 1A (PFHB 1A) Heart block, progressive, type 1A Синдром удлинённого QT 3 (LQT3) Long QT syndrome 3 Синдром слабости синусового узла 1 (SSS 1) Sick sinus syndrome 1 Семейная фибрилляция желудочков 1 (VF1) Ventricular fibrillation, familial, 1 Синдром внезапной младенческой смерти (SIDS) Sudden infant death syndrome, susceptibility to
<u>SCN7A</u> <u>SCN6A</u>	182392	<u>2q24.3</u>	
<u>SCN8A</u>	600702	<u>12q13.13</u>	Семейная миоклония 2 (MYOCL2) Myoclonus, familial, 2 [32] Когнитивные нарушения с или без мозжечковой атаксии (CIAT) Cognitive impairment with or without cerebellar ataxia [33] Ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия, 13 Developmental and epileptic encephalopathy 13 (DEE 13) [34,35,36,37,38,39,40,41] Доброкачественные семейные судороги новорождённых 5 (BFIS 5) Seizures, benign familial infantile, 5 [42,43]
<u>SCN9A</u>	603415	<u>2q24.3</u>	Первичная эритромелалгия Erythromalgia, primary Нейропатия тонких волокон (SFNP) Small fiber neuropathy Аутосомно-рецессивная наследственная сенсорная нейропатия типа IID (HSAN 2D) Neuropathy, hereditary sensory and autonomic, type IID Врождённая нечувствительность к боли Insensitivity to pain, congenital Пароксизмальное чрезвычайно сильное болевое расстройство (PEPD) Paroxysmal extreme pain disorder
<u>SCN10A</u>	604427	<u>3p22.2</u>	Семейный синдром эпизодической боли, 2 (FEPS 2) Episodic pain syndrome, familial, 2
<u>SCN11A</u>	604385	<u>3p22.2</u>	Семейный синдром эпизодической боли, 3 (FEPS 3) Episodic pain syndrome, familial, 3 Наследственная сенсорная и вегетативная нейропатия, VII типа (HSAN 7) Neuropathy, hereditary sensory and autonomic, type VII

Таблица 2. Бета-субъединица. Table 2. Beta-subunit.

Ген	Шифр по OMIM	Цитогенетический локус	Связанные заболевания
<u>SCN1B</u>	600235	<u>19q13.11</u>	Семейная фибрилляция предсердий, 13 (ATFB 13) Atrial fibrillation, familial, 13 Синдром Бругада, 5 (BRGDA5) Brugada syndrome 5 Неспецифический дефект сердечной проводимости Cardiac conduction defect, nonspecific Генерализованная эпилепсия, с фебрильными припадками плюс, тип 1 (GEFSP1) Generalized epilepsy with febrile seizures plus, type 1 [44,45,46] Ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия, 52 Developmental and epileptic encephalopathy 52 (DEE 52) [47,48,49]
<u>SCN2B</u>	601327	<u>11q23.3</u>	Семейная фибрилляция предсердий, 14 (ATFB 14) Atrial fibrillation, familial, 14
<u>SCN3B</u>	608214	<u>11q24.1</u>	Семейная фибрилляция предсердий, 16 (ATFB 16) Atrial fibrillation, familial, 16 Синдром Бругада, 7 (BRGDA7) Brugada syndrome 7
<u>SCN4B</u>	608256	<u>11q23.3</u>	Семейная фибрилляция предсердий, 17 (ATFB 17) Atrial fibrillation, familial, 17 Синдром удлинённого QT 10 (LQT10) Long QT syndrome 10

Были идентифицированы цитогенетические локусы с высокой представленностью генов:

2q24.3: SCN 1A, SCN 2A, SCN 3A, SCN 7A/
SCN 6A, SCN 9A

3p22.2: SCN 5A, SCN 10A, SCN 11A

11q23.3: SCN 2B, SCN 3B, SCN 4B

12q13.13: SCN 8A

17q23.3: SCN 4A

19q13.11: SCN 1B

Обсуждение. Заболеваниями ЦНС, связанными с натриевыми каналами являются: ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия, 6 (Драве и не Драве типов), 11, 13, 52, 62 типов; генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами плюс, типы 1, 2, 7; семейная фокальная эпилепсия, с вариабельными очагами 4; семейные фебрильные судороги 3A и 3B; семейная гемиплегическая мигрень 3; доброкачественные семейные судороги новорождённых 3, 5 типов; когнитивного расстройства с или без мозжечковой атаксии; эпизодическая атаксия, тип 9.

В периферической нервной системе ассоциации с НК имеют следующие варианты патологии: первичная эритромелалгия; врожденная нечувствительность к боли; пароксизмальное чрезвычайно сильное болевое расстройство; невропатия мелких волокон; семейный синдром эпизодической боли 2 и 3 типов; наследственная сенсорная и вегетативная невропатия VII типа.

Миопатиями, связанными с натриевыми каналами, являются: гиперкалиемический периодический паралич 2-го типа; гипокалиемический периодический паралич 2-го типа; врожденный миастенический синдром 16-го типа; врожденная атипичная мио-

тония, чувствительная к ацетазоламиду; врожденная парамиятония; семейная миоклония 2-го типа. [50]

Большая группа кардиологических заболеваний связано с мутациями в генах этой группы: синдром Бругада 1, 5, 7 типов; дилатационная кардиомиопатия 1E; непрогрессирующая блокада сердца; прогрессирующая блокада сердца, тип 1A; синдром удлинённого интервала QT 3, 10; синдром слабости синусового узла 1; семейная фибрилляция желудочков 1; семейная фибрилляция предсердий, 10, 13, 14, 16, 17 типов; неспецифический дефект сердечной проводимости.

Важно, что для гена SCN 1B описаны как эпилептические, так и кардиологические расстройства.

Ассоциация натриевых каналов с эпилептогенезом неслучайна, так как они обеспечивают генерацию потенциала действия. При этом взаимодействие генов различных субъединиц происходит на уровне их продуктов экспрессии, то есть протеома. С учетом данных обстоятельств и с учетом физиологического взаимодействия и цитогенетической близости с другими эпилептогенными генами можно говорить об участии натриевых каналов в формировании эпилептической системы мозга. С точки зрения нейрохирургии интересен вклад натриевых каналов в формирование фокальных форм эпилепсий (семейная фокальная эпилепсия, с вариабельными очагами, 4), а также, в случае мягких мутаций, в формирование преморбидного фона при других пароксизмальных расстройствах.

Заключение. Современные данные о генетически детерминированных дефектах в натриевых каналах могут представлять собой важный ключ к пониманию механизмов эпилептогенеза и созданию в дальнейшем таргетной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding

Работа выполнена в рамках государственного задания № 121031000359-3

ORCID авторов / ORCID of authors:

Галявин Сергей Игоревич / Galiavin Sergei Igorevich
<https://orcid.org/0000-0002-4247-6547>

Завражнова Алина Анатольевна / Zavrzhnova Alina Anatol'evna
<https://orcid.org/0000-0002-6415-0222>

Герасимов Александр Павлович / Gerasimov Alexandr Pavlovich
<https://orcid.org/0000-0001-9787-8132>

Хачатрян Вильям Арамович / Khachatryan William Aramovich
<https://orcid.org/0000-0002-1635-6621>

Иванова Наталья Евгеньевна / Ivanova Nataliya Evgen'evna
<https://orcid.org/0000-0003-2790-0191>

Литература / References

1. Brunklaus A., Du J., Steckler F. et al. Biological concepts in human sodium channel epilepsies and their relevance in clinical practice. *Epilepsia*. 2020 Mar;61(3):387–399. <https://doi.org/10.1111/epi.16438>
2. Guyton And Hall Textbook Of Medical Physiology 12th Ed ISBN 978-1-4160-4574-8
3. Carlos M. Hernandez; John R. Richards Physiology, Sodium Channels. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545257/>
4. Wang J, Ou SW, Wang YJ. Distribution and function of voltage-gated sodium channels in the nervous system. *Channels (Austin)*. 2017 Nov 02; 11(6):534–554. <https://doi.org/10.1080/19336950.2017.1380758>
5. Oliva M, Berkovic SF, Petrou S. Sodium channels and the neurobiology of epilepsy. *Epilepsia*. 2012 Nov; 53(11):1849–59. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03631.x>
6. Ragsdale DS. How do mutant Nav1.1 sodium channels cause epilepsy? *Brain Res Rev*. 2008 Jun;58(1):149–59. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.01.003>
7. Onwuli D.O., Beltran-Alvarez P. An update on transcriptional and post-translational regulation of brain voltage-gated sodium channels. *Amino Acids* 48, 641–651 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00726-015-2122-y>
8. Baroni D., Moran O. On the multiple roles of the voltage gated sodium channel $\beta 1$ subunit in genetic diseases. *Front Pharmacol*. 2015 May 18;6:108. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00108>
9. Catterall WA. Sodium Channel Mutations and Epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th ed. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. PMID: 22787629.
10. World Health Organization. (2019). Epilepsy: a public health imperative. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325293>
11. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
12. Falco-Walter J.J., Scheffer I.E., Fisher R. S. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Res*. 2018 Jan;139:73–79. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.11.015>
13. Catterall W.A. Forty Years of Sodium Channels: Structure, Function, Pharmacology, and Epilepsy. *Neurochem Res* 42, 2495–2504 (2017). <https://doi.org/10.1007/s11064-017-2314-9>
14. Schlachter K., Gruber-Sedlmayr U., Stogmann E. et al. A splice site variant in the sodium channel gene SCN 1A confers risk of febrile seizures. *Neurology*. 2009 Mar 17;72(11):974–8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000344401.02915.00>
15. Rachael E. Stein, Joshua S. Kaplan, Jin Li, and William A. Catterall Hippocampal deletion of Nav1.1 channels in mice causes thermal seizures and cognitive deficit characteristic of Dravet Syndrome *PNAS* August 13, 2019 116 (33) 16571–16576 <https://doi.org/10.1073/pnas.1906833116>
16. Scheffer I.E., Nabbout R. SCN 1A-related phenotypes: Epilepsy and beyond. *Epilepsia*. 2019 Dec;60 Suppl 3: S 17–S 24. <https://doi.org/10.1111/epi.16386>
17. Steel D., Symonds J.D., Zuberi S.M., Brunklaus A. Dravet syndrome and its mimics: Beyond SCN 1A. *Epilepsia*. 2017 Nov;58(11):1807–1816. <https://doi.org/10.1111/epi.13889>
18. Shbarou R, Mikati MA. The Expanding Clinical Spectrum of Genetic Pediatric Epileptic Encephalopathies. *Semin Pediatr Neurol*. 2016 May;23(2):134–42. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2016.06.002>
19. Vadlamudi L., Dibbens L.M., Lawrence K.M. et al. Timing of de novo mutagenesis — a twin study of sodium-channel mutations. *New Eng. J. Med*. 363: 1335–1340, 2010. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910752>
20. Ding J, Li X, Tian H, Wang L, Guo B, Wang Y, Li W, Wang F, Sun T. SCN 1A Mutation-Beyond Dravet Syndrome: A Systematic Review and Narrative Synthesis. *Front Neurol*. 2021 Dec 24; 12:743726. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.743726>
21. Mantegazza M, Gambardella A, Rusconi R et al. Identification of an Nav1.1 sodium channel (SCN 1A) loss-of-function mutation associated with familial simple febrile seizures. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005 Dec 13;102 (50):18177–82. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506818102>
22. Sadleir L.G., Mountier E.I., Gill D. et al. Not all SCN 1A epileptic encephalopathies are Dravet syndrome: Early profound Thr226Met phenotype. *Neurology*. 2017 Sep 5;89(10):1035–1042. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004331>
23. Ohashi T., Akasaka N., Kobayashi Y. et al. Infantile epileptic encephalopathy with a hyperkinetic movement disorder and

- hand stereotypies associated with a novel SCN 1A mutation. *Epileptic Disord.* 2014 Jun;16(2):208–12. <https://doi.org/10.1684/epd.2014.0649>
24. Ogiwara I, Ito K, Sawaishi Y. et al. De novo mutations of voltage-gated sodium channel alpha II gene SCN2A in intractable epilepsies. *Neurology.* 2009 Sep 29; 73(13):1046–53. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b9cebc>
 25. Howell K.B., McMahon J.M., Carvill G. L. et al. SCN 2A encephalopathy: A major cause of epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Neurology.* 2015 Sep 15; 85(11):958–66. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001926>
 26. Wolff M, Johannesen KM, Hedrich UBS et al. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders *Brain*, Volume 140, Issue 5, May 2017, Pages 1316–1336, <https://doi.org/10.1093/brain/awx054>
 27. Liao Y., Anttonen A. K., Liukkonen E. et al. SCN 2A mutation associated with neonatal epilepsy, late-onset episodic ataxia, myoclonus, and pain. *Neurology.* 2010 Oct 19; 75(16):1454–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f8812e>
 28. Schwarz N., Hahn A., Bast T. et al. Mutations in the sodium channel gene SCN 2A cause neonatal epilepsy with late-onset episodic ataxia. *J Neurol* 263, 334–343 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7984-0>
 29. Vanoye C.G., Gurnett C.A., Holland K.D. et al. Novel SCN 3A variants associated with focal epilepsy in children. *Neurobiol Dis.* 2014 Feb; 62:313–22. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.10.015>
 30. Lamar T., Vanoye C. G., Calhoun J. et al. SCN 3A deficiency associated with increased seizure susceptibility. *Neurobiol Dis.* 2017 Jun;102:38–48. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.02.006>
 31. Zaman T., Helbig I., Božović I. B. et al. Mutations in SCN 3A cause early infantile epileptic encephalopathy. *Ann Neurol.* 2018, 83: 703–717. <https://doi.org/10.1002/ana.25188>
 32. Wagnon J.L., Mencacci N. E., Barker B. S. et al. Partial loss-of-function of sodium channel SCN 8A in familial isolated myoclonus. *Hum Mutat.* 2018 Jul;39(7):965–969. <https://doi.org/10.1002/humu.23547>
 33. Wagnon J.L., Barker B. S., Ottolini M. et al. Loss-of-function variants of SCN 8A in intellectual disability without seizures. *Neurol Genet.* 2017 Jun 7;3(4): e170. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000170>
 34. Hammer M.F., Wagnon J. L., Mefford H. C., Meisler M. H. SCN 8A-Related Epilepsy with Encephalopathy. 2016 Aug 25. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 27559564
 35. Ohba C., Kato M., Takahashi S. et al. Early onset epileptic encephalopathy caused by de novo SCN 8A mutations. *Epilepsia.* 2014 Jul;55(7):994–1000. <https://doi.org/10.1111/epi.12668>
 36. de Kovel C. G., Meisler M. H., Brilstra E. H. et al. Characterization of a de novo SCN 8A mutation in a patient with epileptic encephalopathy. *Epilepsy Res.* 108: 1511–1518, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2014.08.020>
 37. Takahashi S., Yamamoto S., Okayama A. et al. Electroclinical features of epileptic encephalopathy caused by SCN 8A mutation. *Pediatr Int.* 2015 Aug;57(4):758–62. <https://doi.org/10.1111/ped.12622>
 38. Blanchard M.G., Willemsen M. H., Walker J. B. et al. De novo gain-of-function and loss-of-function mutations of SCN 8A in patients with intellectual disabilities and epilepsy *Journal of Medical Genetics* 2015;52:330–337. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2014-102813>
 39. Wengert E.R., Tronhjelm C. E., Wagnon J. L. et al. Biallelic inherited SCN 8A variants, a rare cause of SCN 8A-related developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsia.* 2019 Nov;60(11):2277–2285. <https://doi.org/10.1111/epi.16371>
 40. Wong J.C., Butler K. M., Shapiro L. et al. Pathogenic in-Frame Variants in SCN 8A: Expanding the Genetic Landscape of SCN 8A-Associated Disease. *Front Pharmacol.* 2021 Nov 17;12:748415. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.748415>
 41. Meisler M.H. SCN 8A encephalopathy: Mechanisms and models. *Epilepsia.* 2019 Dec;60 Suppl 3(Suppl 3): S86–S91. <https://doi.org/10.1111/epi.14703>
 42. Gardella E., Becker F., Möller R. S. et al. Benign infantile seizures and paroxysmal dyskinesia caused by an SCN 8A mutation. *Ann Neurol.* 2016 Mar;79(3):428–36. <https://doi.org/10.1002/ana.24580>
 43. Audenaert D., Claes L., Ceulemans B. et al. A deletion in SCN 1B is associated with febrile seizures and early-onset absence epilepsy. *Neurology.* 2003 Sep 23;61(6):854–6. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000080362.55784.1c>
 44. Anand G., Collett-White F., Orsini A. et al. Autosomal dominant SCN 8A mutation with an unusually mild phenotype. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016 Sep;20(5):761–5. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.04.015>
 45. Wallace R.H., Scheffer I.E., Parasivam G. et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: mutation of the sodium channel subunit SCN 1B. *Neurology.* 2002 May 14;58(9):1426–9. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.9.1426>
 46. Singh R, Scheffer IE, Crossland K, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol.* 1999 Jan;45(1):75–81. [https://doi.org/10.1002/15318249\(199901\)45:1<75::aid-art13>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/15318249(199901)45:1<75::aid-art13>3.0.co;2-w)
 47. Patino G.A., Claes L. R., Lopez-Santiago L.F. et al. A functional null mutation of SCN 1B in a patient with Dravet syndrome. *J Neurosci.* 2009 Aug 26;29(34):10764–78. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2475-09.2009>
 48. Ramadan W., Patel N., Anazi S. et al. Confirming the recessive inheritance of SCN 1B mutations in developmental epileptic encephalopathy. *Clin Genet.* 2017; 92: 327–331. <https://doi.org/10.1111/cge.12999>
 49. Kim Y.O., Dibbens L., Marini C. et al. Do mutations in SCN 1B cause Dravet syndrome? *Epilepsy Res.* 103: 97–100, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2012.10.009>
 50. Trump N., McTague A, Brittain H. et al. Improving diagnosis and broadening the phenotypes in early-onset seizure and severe developmental delay disorders through gene panel analysis *Journal of Medical Genetics* 2016;53:310–317. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103263>