



ЦИТОГЕНОМИКА И ЭПИЛЕПТОЛОГИЯ: ДОЛГОЖДАННЫЙ АЛЬЯНС

И. Ю. Юров^{1,2,3}, А. П. Герасимов⁴, О. С. Куринная^{1,2}, Н. Е. Иванова⁴,
И. А. Демидова^{1,2}, Ю. М. Забродская⁶, К. К. Куканов⁴, А. Д. Колотий^{1,2},
К. С. Васин^{1,2}, С. Г. Ворсанова^{1,2}, К. А. Самочерных⁴

¹ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

⁴«Российский научно-исследовательский институт имени профессора А. Л. Поленова» — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ. С 2021 года в рамках инициативного сотрудничества между коллективами Научного центра психического здоровья (и Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова) и Российского научно-исследовательского института имени профессора А. Л. Поленова, филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», были осуществлены теоретические исследования, результатом которых стало создание консорциума «Цитогеномная эпилептология». В настоящей работе кратко описывается работа консорциума. Позиционируются также основные проблемы, которые члены консорциума планируют решить в его рамках. В частности, хромосомные аномалии и вариации числа копий последовательностей ДНК исследованы в недостаточной степени при эпилептических расстройствах; эти формы генетической патологии исключены из современной клинической классификации эпилепсии; анализ интраоперационного (постоперационного) материала ограничен поиском генных мутаций; методы системной геномики крайне редко используются для определения молекулярных причин заболевания. В дальнейшем планируется расширение числа участников консорциума, в связи с чем представлены критерии членства.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медицинская геномика, хромосомы, цитогеномика, персонализированная медицина, консорциум, эпилепсия, эпилептология.

Для цитирования: Юров И. Ю., Герасимов А. П., Куринная О. С., Иванова Н. Е., Демидова И. А., Забродская Ю. М., Куканов К. К., Колотий А. Д., Васин К. С., Ворсанова С. Г., Самочерных К. А. Цитогеномика и эпилептология: долгожданный альянс. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(4):147–151. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_4_147

CYTOGENOMICS AND EPILEPTOLOGY: A DESIRED ALLIANCE

I. Y. Iourov^{1,2,3}, A. P. Gerasimov⁴, O. S. Kurinnaia^{1,2}, N. E. Ivanova⁴, I. A. Demidova^{1,2}, Y. M. Zabrodskaya⁴,
K. K. Kukanov⁴, A. D. Kolotii^{1,2}, K. S. Vasin^{1,2}, S. G. Vorsanova^{1,2}, K. A. Samochernyh⁴

¹Mental Health Research Center, Moscow, Russia

²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Moscow, Russia

⁴Polenov Neurosurgical Institute, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY. Since 2021, theoretical studies in the framework of a collaboration between researchers of Mental Health Research Center (and Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University) and Polenov Neurosurgical Institute, Almazov National Medical Research Centre have resulted in the formation of a consortium designated as “Cytogenomic epileptology”. Here, the work of the consortium is described; the essential problems, which are planned to be solved by our consortium members, are listed. More specifically, chromosomal abnormalities and copy number variants are insufficiently studied in epileptic disorders; these types of genetic pathology are excluded from current epilepsy classification; analyses of intraoperative (postoperative) samples are limited to searching gene mutations; systems genomics is rarely used for uncovering epilepsy pathogenesis. It is planned to invite additional consortium members according to selection criteria.

KEY WORDS: medical genomics, chromosomes, cytogenomics, personalized medicine, consortium, epilepsy, epileptology.

For citation: Iourov I. Y., Gerasimov A. P., Kurinnaia O. S., Ivanova N. E., Demidova I. A., Zabrodskaia Y. M., K. K. Kukanov, Kolotii A. D., Vasin K. S., Vorsanova S. G., Samochernyh K. A. Cytogenomics and epileptology: a desired alliance. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(4):147–151. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_4_147

Введение.

Несмотря на значительные научные и практические усилия в области генетики эпилепсии, до сих пор существует множество, так называемых, «белых пятен» или малоизученных (малоизвестных) генетических или геномных механизмов этого тяжелого и социально значимого заболевания. Для заполнения ряда пробелов в наших знаниях относительно генетических причин эпилептических расстройств при сотрудничестве научных коллективов Москвы (Научный центр психического здоровья и Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова) и Санкт-Петербурга (Российский научно-исследовательский институт имени профессора А. Л. Поленова), филиал ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова») был организован консорциум «Цитогеномная эпилептология» [1].

Генетику эпилепсии трудно признать малоизученной областью биомедицины [2]. Тем не менее, следует отметить два важных направления научно-практических исследований в области современной медицинской геномики, которые крайне слабо проработаны в контексте генетики (геномики) эпилептических расстройств: (I) поиск этиологически значимых процессов-кандидатов (генных сетей) на основе геномных данных [3,4]; (II) определение цитогеномных вариаций (изменений генома на хромосомном и/или субхромосомном уровне, например, хромосомных аномалий и вариаций числа копий последовательно-сти ДНК или CNV [1]), связанных с фенотипическими (клиническими) проявлениями болезни или являющихся причиной эпилепсии. Важно отметить, что хромосомные аномалии и CNV исследовались ранее при эпилептических расстройствах [1,5,6]. Однако, подобные исследования не носили систематический характер, а также полученные данные очень редко используются для определения процессов-кандидатов (генных сетей) эпилепсии. Это, как правило, объясняется исключительной сложностью проведения подобного анализа в случаях хромосомной патологии, которая может одновременно затрагивать от одного-двух генов до нескольких сотен. С другой стороны, в литературе описана методология, позволяющая в значительной степени снизить сложность анализа хромосомных перестроек и CNV как у отдельных пациентов, так и в крупных клинических когортах [7]. В настоящее время при поиске генетических причин эпилепсии абсолютное преимущество отдается анализу генных мутаций (т.е. мутаций в единичных генах) [2]. Это в значительной степени ограничивает наше видение генетической (геномной) архитектуры эпилепсии. Необходимость решения данной пробле-

мы послужила одним из основных мотивирующих факторов для организации настоящего консорциума.

Примечательно, что современная цитогеномика обладает достаточным методическим арсеналом для технологического решения проблем, связанных с выявлением хромосомных аномалий и CNV даже в случаях их малого размера или мозаицизма [8–11]. Разрешение подобных методов цитогеномного сканирования позволило описать многие ранее неизвестные микроделеционные/микродупликационные синдромы, ассоциированные с различными формами эпилепсии (для подробного описания см. [1,9]). Более того, имеется методическая основа для определения молекулярных и клеточных механизмов как заболевания, в целом, так и отдельных его симптомов, в частности, в ходе анализа цитогеномных данных [12]. Иными словами, существует возможность идентифицировать процессы-кандидаты, ассоциированные с определённым клиническим проявлением [3,7]. Подобные исследования уже были успешны при отдельных моногенных формах эпилептических расстройств [13,14].

Несмотря на имеющиеся методы и потенциал теоретического (биоинформатического) анализа цитогеномных данных, при эпилепсии, связанной с хромосомными аномалиями и CNV, соответствующий поиск процессов-кандидатов для определения молекулярных и клеточных механизмов заболевания системно не проводился. Соединение технологических и теоретических мощностей цитогеномики с беспрецедентным научно-практическим потенциалом эпилептологии как раз и стало отправной точкой для создания консорциума «Цитогеномная эпилептология».

Проблематика современной цитогеномной эпилептологии и задачи консорциума.

Перед тем, как сформулировать задачи консорциума был проведен углубленный анализ современной литературы, посвященной генетическим исследованиям эпилепсии, а также определению молекулярных процессов, приводящих к этой форме нарушения функционирования мозга [1]. Выяснилось, что в современной генетике эпилепсии безосновательно доминирует устаревшая концепция «один ген — одна болезнь» или идея о том, что подавляющее число форм генетически обусловленной эпилепсии являются моногенными. Даже краткий обзор хромосомных болезней с эпилептиформными проявлениями [1] показывает, что подобные концепции в корне неверны. Следует также отметить, что некоторые формы цитогеномных (хромосомных) вариаций полностью выпадают из поля зрения широкой общественности, погруженной в проблемы изучения генетических причин эпилептических расстройств.

Как уже отмечалось, методы системной геномики крайне редко используются для анализа аномалий хромосом, в целом, и хромосомной патологии, ассоциированной с эпилепсией, в частности [1,15]. Примечательно, что эта методология уже зарекомендовала себя в качестве эффективной в ряде работ по системному анализу генетических механизмов различных заболеваний (включая эпилепсию) [16,17]. Особо следует упомянуть тот факт, что соответствующие теоретические и практические исследования позволяют в отдельных случаях осуществлять успешные терапевтические вмешательства при хромосомных аномалиях, которые догматически рассматриваются, как безнадежно неизлечимые состояния [18]. Цитогеномные (цитозпигеномные) вариации в виде протяженных участков гомозиготности, затрагивающие хромосомные локусы геномного импринтинга, ассоциированы с рядом генетических болезней (болезни геномного импринтинга), при которых наблюдаются характерные эпилептические расстройства [19]. Таковыми заболеваниями, например, являются синдромы Ангельмана и Предра-Вилли [19,20]. Несмотря на то, что эти синдромы широко известны, подобные цитогеномные (цитозпигеномные) вариации изучались в контексте эпилепсии лишь в отдельных работах.

Наиболее интригующим видом геномных вариаций в контексте заболеваний, связанных с патологией, проявляющейся преимущественно в отдельно взятой системе организма или ткани, является соматический мозаицизм и геномная нестабильность (наличие в организме клеточных популяций, которые отличаются друг от друга специфическими/неспецифическими геномными нарушениями). Подобные формы межклеточной вариабельности, выявляемые в клетках головного мозга, являются признанным механизмом широкого спектра психических (нервно-психических) и нейродегенеративных расстройств (для детальной информации о данных формах вариабельности генома и их связи с болезнями мозга см. обзоры [21–24]). Эпилептические расстройства также ассоциировались с генетическими дефектами, поражающими существенную долю клеток интраоперационных или постоперационных образцов. Однако, подобные исследования фокусировались исключительно на генных мутациях [22,24]. Описаны также специфические формы геномной и хромосомной нестабильности, связанные с эпилепсией и выявляемые в клетках крови (например, хромохелкозис) [25]. Важно также отметить, что уровни (количество аномальных клеток) мозаицизма и нестабильности подвержены онтогенетическим изменениям, т.е. увеличиваются с возрастом [21,26]. Не исключено, что этот феномен обладает выраженным эффектом на развитие заболевания за счёт увеличения количества аномальных клеток в головном мозге. Таким образом, можно предложить концептуально новое направление в области геномики эпилепсии или цитогеномной эпилептологии — анализ межклеточной вариабельности и нестабильности генома клеток

центральной нервной системы в интраоперационных или постоперационных образцах.

Завершая характеристику актуальной проблематики цитогеномной эпилептологии, следует обратить внимание на генетический базис современной классификации эпилепсии ILAE Genetics Commission [27]. В контексте настоящего консорциума важен тот факт, что она практически полностью базируется на данных о моногенных формах эпилептических расстройств [27,28]. Отсутствие хромосомных аномалий, CNV, соматического хромосомного мозаицизма, геномной нестабильности (геномной хаотизации) и процессов-кандидатов (идентифицированных на основе геномных и цитогеномных данных) в значительной степени снижает универсальность и применимость подобной классификации.

Суммируя вышесказанное, были тезисно сформулированы задачи консорциума на первых этапах его функционирования:

- осуществление анализа хромосомных аномалий (включая маркерные хромосомы, соматический хромосомный мозаицизм, хромосомную нестабильность и т.п.) и CNV при эпилепсии с помощью современных цитогенетических, молекулярно-цитогенетических и цитогеномных методов;
- анализ полученных массивов цитогеномных данных с помощью высокоразрешающих и оригинальных биоинформатических технологий для определения процессов-кандидатов и, как следствие, молекулярных (клеточных) механизмов эпилепсии;
- изучение геномной нестабильности, хромосомных аномалий и мозаицизма в интраоперационных или постоперационных образцах пациентов с эпилепсией (впервые в мире!);
- исследование структурной и функциональной геномной организации в клетках головного мозга при эпилепсии;
- систематический анализ научной литературы и баз данных (data mining) для подготовки и публикации описательных и аналитических обзоров, посвященных молекулярным и клеточным механизмам эпилепсии, а также возможному практическому применению соответствующих данных;
- совместные публикационные усилия для распространения информации относительно систематической работы и научно-практических достижений консорциума;
- формулирование новых задач консорциума (при необходимости).

«Шире круг»: критерии включения участников в консорциум.

В ходе очередного заседания консорциума было предложено не ограничиваться актуальными участниками и сформулировать первичные критерии включения желающих присоединиться к планируемым исследованиям в области цитогеномной эпилеп-

тологии. Естественно, консенсусное решение всех участников о включении новых членов консорциума является окончательной стадией принятия соответствующего решения.

В настоящее время критерии включения новых участников консорциума видятся следующим образом:

- опыт научно-исследовательской деятельности в области геномики человека, цитогенетики, молекулярной цитогенетики (цитогеномики), биоинформатики (системной геномики), эпилептологии, неврологии, нейрохирургии;
- наличие технических и интеллектуальных мощностей для системного анализа массивов геномных/цитогеномных и клинических данных;
- научно-организационный опыт (проекты, коллективные публикации, мероприятия и т. д.).

Заключение.

В целом, в современной генетике эпилепсии наблюдаются явные тенденции к абсолютизации технологии выявления и биоинформатического анализа последствий генных мутаций. Фактически, подавляющее большинство научно-практических усилий в области геномной эпилептологии направлено на поиск специфических генов, изменение последовательности ДНК которых являться причиной синдромальных или несиндромальных эпилептических расстройств. Принимая во внимание, вышесказанное, необходимо признать бесперспективность такого подхода к поиску генетической этиологии эпилепсии. Тем не менее, следует всё же отметить, что не все исследователи ограничиваются анализом и описанием генных мутаций при эпилептических расстройствах, и хромосомные аномалии рассматриваются ими в качестве важного этиологического фактора при различных формах эпилепсии [29]. С другой стороны, не без сожаления приходится констатировать крайне малое число работ, посвящённых проблемам цитогеномной эпилептологии по сравнению с анализом моногенных форм [1,2,14,22,29]. Консорциум «Цитогеномная эпилептология» ставит перед собой цель заполнить этот пробел в современной биомедицине, который крайне опасен для широкого круга пациентов с эпилептическими расстройствами. Решение поставленных задач будет в значительной степени способствовать пониманию молекулярных и клеточных механизмов эпилепсии, и позволит разрабатывать тактику научно-обоснованной терапии и реабилитации этого нарушения функционирования мозга, существенно увеличивая продолжительность и качество жизни пациентов.

Достижения на первых этапах работы консорциума, в виде масштабного анализа опубликованных данных по цитогеномике эпилепсии, проведения трех заседаний в этом году и публикации программной статьи [1] позволяет с осторожным оптимизмом высказать предположение о его дальнейшем успехе. Решение и расширение поставленных задач, а также

увеличение числа участников будет бесспорно содействовать дальнейшему успеху.

Настоящий консорциум посвящается памяти профессора Юрия Борисовича Юрова, внесшего неоценимый вклад в современную генетику, медицинскую геномику, генетику болезней мозга и цитогеномику. С его профессиональным и жизненным путём читатели могут кратко ознакомиться в ранее опубликованной статье [30].

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

Финансирование. Исследования геномных вариаций и нестабильности в лабораториях авторов поддержаны Госзаданием Министерства науки и высшего образования России и Госзаданием Минздрава России.

Financing. Studies of genomic variations and instability in the authors' laboratories were supported by the State Assignment of the Ministry of Science and Higher Education of Russia and the State Assignment of the Ministry of Health of Russia.

ORCID авторов / ORCID of authors

Юров Иван Юрьевич/
Iourov Ivan Yurievich
<http://orcid.org/0000-0002-4134-8367>

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

Куринная Оксана Сергеевна/
Kurinnaya Oksana Sergeevna
<http://orcid.org/0000-0002-7087-3929>

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

Демидова Ирина Александровна/
Demidova Irina Alexandrovna
<http://orcid.org/0000-0002-8143-7604>

Забродская Юлия Михайловна/
Zabrodskaia Yulia Mikhailovna
<http://orcid.org/0000-0001-6206-2133>

Куканов Константин Константинович /
Kukanov Konstantin Konstantinovich
<https://orcid.org/0000-0002-1123-8271>

Колотий Алексей Дмитриевич/
Kolotii Alexey Dmitrievich
<http://orcid.org/0000-0002-7672-588X>

Зеленова Мария Александровна/
Zelenova Maria Alexandrovna
<http://orcid.org/0000-0001-7458-5396>

Васин Кирилл Сергеевич/
Vasin Kirill Sergeevich
<http://orcid.org/0000-0002-2799-3706>

Ворсанова Светлана Григорьевна/
Vorsanova Svetlana Grigorevna
<http://orcid.org/0000-0002-4869-5361>

Самочерных Константин Александрович/
Samochnykh Konstantin Aleksandrovich
<http://orcid.org/0000-0003-0350-0249>

Литература/References

- Iourov IY, Gerasimov AP, Zelenova MA, Ivanova NE, Kurinnaia OS, Zabrodskaia YM, Demidova IA, Barantsevich ER, Vasin KS, Kolotii AD, Ushanov VV, Sitovskaya DA, Lobzhanidze TB, Iuditskaia ME, Iakushev NS, Zhumatov MM, Vorsanova SG, Samochernyh KA. Cytogenomic epileptology. *Mol Cytogenet.* 2023;16:1. <https://doi.org/10.1186/s13039-022-00634-w>
- Perucca P, Bahlo M, Berkovic SF. The genetics of epilepsy. *Annu Rev Genom Hum Genet.* 2020;21:205–30. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-120219-074937>
- Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Pathway-based classification of genetic diseases. *Mol Cytogenet.* 2019;12:4. <https://doi.org/10.1186/s13039-019-0418-4>
- Savojardo C, Baldazzi D, Babbi G, Martelli PL, Casadio R. Mapping human disease-associated enzymes into Reactome allows characterization of disease groups and their interactions. *Sci Rep.* 2022;12(1):17963. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22818-5>
- McMahon JM, Scheffer IE, Nicholl JK, Waters W, Eyre H, Hinton L, Nelson P, Yu S, Dibbens LM, Berkovic SF, Mulley JC. Detection of microchromosomal aberrations in refractory epilepsy: a pilot study. *Epileptic Disord.* 2010;12(3):192–8. <https://doi.org/10.1684/epd.2010.0326>
- Niestroj LM, Perez-Palma E, Howrigan DP, Zhou Y, Cheng F, Saarentaus E, Nürnberg P, Stelvelink R, Daly MJ, Palotie A, Lal D, Epi25 Collaborative. Epilepsy subtype-specific copy number burden observed in a genome-wide study of 17458 subjects. *Brain.* 2020;143(7):2106–18. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa171>
- Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. The variome concept: focus on CNVariome. *Mol Cytogenet.* 2019;12:52. <https://doi.org/10.1186/s13039-019-0467-8>
- Юров И. Ю., Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б. Современные достижения в молекулярно-цитогенетической диагностике наследственных болезней. Клиническая лабораторная диагностика. 2005; № 11:21–29. [Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Modern achievements in molecular cytogenetic diagnosis of hereditary diseases. *Clinical laboratory diagnosis.* 2005; № 11:21–29. (In Russ.)]
- Mulley JC, Mefford HC. Epilepsy and the new cytogenetics. *Epilepsia.* 2011;52(3):423–32. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02932.x>
- Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Single cell genomics of the brain: focus on neuronal diversity and neuropsychiatric diseases. *Curr Genomics.* 2012; 13(6):477–488. <https://doi.org/10.2174/138920212802510439>
- Heng E, Thanedar S, Heng HH. Challenges and opportunities for clinical cytogenetics in the 21st century. *Genes (Basel).* 2023;14(2):493. <https://doi.org/10.3390/genes14020493>
- Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. In silico molecular cytogenetics: a bioinformatic approach to prioritization of candidate genes and copy number variations for basic and clinical genome research. *Mol Cytogenet.* 2014;7(1):98. <https://doi.org/10.1186/s13039-014-0098-z>
- Yang MQ, Yoshigoe K, Yang W, Tong W, Qin X, Dunker A, Chen Z, Arbania HR, Liu JS, Niemierko A, Yang JY. The emerging genomics and systems biology research lead to systems genomics studies. *BMC Genomics.* 2014;15 Suppl 11(Suppl 11): I1. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-S11-I1>
- Noebels J. Pathway-driven discovery of epilepsy genes. *Nat Neurosci.* 2015;18(3):344–50. <https://doi.org/10.1038/nn.3933>
- Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Systems cytogenomics: are we ready yet? *Curr Genomics.* 2021;22(2):75–78. <https://doi.org/10.2174/1389202922666210219112419>
- Heng HH, Horne SD, Chaudhry S, Regan SM, Liu G, Abdallah BY, Ye CJ. A postgenomic perspective on molecular cytogenetics. *Curr Genomics.* 2018;19(3):227–239. <https://doi.org/10.2174/138920218666170717145716>
- Schaffer LV, Ideker T. Mapping the multiscale structure of biological systems. *Cell Syst.* 2021;12(6):622–635. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2021.05.012>
- Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Voinova V.Y., Yurov Y.B. 3p22.1p21.31 microdeletion identifies CCK as Asperger syndrome candidate gene and shows the way for therapeutic strategies in chromosome imbalances. *Mol Cytogenet.* 2015;8:82. <https://doi.org/10.1186/s13039-015-0185-9>
- Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Korostelev S.A., Zelenova M.A., Yurov Y.B. Long contiguous stretches of homozygosity spanning shortly the imprinted loci are associated with intellectual disability, autism and/or epilepsy. *Mol Cytogenet.* 2015;8:77. <https://doi.org/10.1186/s13039-015-0182-z>
- Wang TS, Tsai WH, Tsai LP, Wong SB. Clinical characteristics and epilepsy in genomic imprinting disorders: Angelman syndrome and Prader-Willi syndrome. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi.* 2019;32(2):137–44. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_103_19
- Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Kutsev S.I. Ontogenetic and pathogenetic views on somatic chromosomal mosaicism. *Genes.* 2019;10(5):379. <https://doi.org/10.3390/genes10050379>
- Ye Z, McQuillan L, Poduri A, Green TE, Matsumoto N, Mefford HC, Scheffer IE, Berkovic SF, Hildebrand MS. Somatic mutation: the hidden genetics of brain malformations and focal epilepsies. *Epilepsy Res.* 2019;155:106161. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2019.106161>
- Costantino I, Nicodemus J, Chun J. Genomic mosaicism formed by somatic variation in the aging and diseased brain. *Genes (Basel).* 2021;12(7):1071. <https://doi.org/10.3390/genes12071071>
- Iourov IY, Vorsanova SG, Kurinnaia OS, Kutsev SI, Yurov YB. Somatic mosaicism in the diseased brain. *Mol Cytogenet.* 2022;15:45. <https://doi.org/10.1186/s13039-022-00624-y>
- Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Zelenova M.A., Kurinnaia O.S., Vasin K.S., Kutsev S.I. The The cytogenomic «theory of everything»: chromohelkosis may underlie chromosomal instability and mosaicism in disease and aging. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8328. <https://doi.org/10.3390/ijms21218328>
- Albert O, Sun S, Huttner A, Zhang Z, Suh Y, Campisi J, Vijg J, Montagna C. Chromosome instability and aneuploidy in the mammalian brain. *Chromosome Res.* 2023;31(4):32. <https://doi.org/10.1007/s10577-023-09740-w>
- Mullen SA, Berkovic SF. ILAE Genetics Commission. Genetic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2018;59(6):1148–53. <https://doi.org/10.1111/epi.14042>
- Krey I, Platzer K, Esterhuizen A, Berkovic SF, Helbig I, Hildebrand MS, Lerche H, Lowenstein D, Möller RS, Poduri A, Sadleir L, Sisodiya SM, Weckhuysen S, Wilmschurst JM, Weber Y, Lemke JR, Berkovic SF, Cross JH, Helbig I, Lerche H, Lowenstein D, Mefford HC, Perucca P, Tan NC, Caglayan H, Helbig K, Singh G, Weber Y, Weckhuysen S. Current practice in diagnostic genetic testing of the epilepsies. *Epileptic Disord.* 2022;24(5):765–86. <https://doi.org/10.1684/epd.2022>
- Rastin C, Schenkel LC, Sadikovic B. Complexity in genetic epilepsies: a comprehensive review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(19):14606. <https://doi.org/10.3390/ijms241914606>
- Iourov IY, Vorsanova SG, Yuri B. Yurov (1951–2017). *Mol Cytogenet.* 2018;11:36. <https://doi.org/10.1186/s13039-018-0383-3>