

EDN: LCYXVT

УДК 616.853

DOI: 10.56618/2071-2693_2024_16_3_18



ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПОИСКА ГЕНОВ, СВЯЗАННЫХ С РАННЕЙ ИНФАНТИЛЬНОЙ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Александр Павлович Герасимов¹

✉APGerasimow@rambler.ru, orcid.org/0000-0001-9787-8132, SPIN-код: 9108-9354

Иван Юрьевич Юров²⁻⁴

ivan.iourov@gmail.com, orcid.org/0000-0002-4134-8367, SPIN-код: 8022-7818

Всеслав Всеволодович Ушанов¹

ushanov.vseslav@mail.ru, orcid.org/0000-0002-4091-7396, SPIN-код: 3427-0758

Евгений Робертович Баранцевич⁵

professorerb@mail.ru, orcid.org/0000-0003-3804-3877, SPIN-код: 9715-2844

Оксана Сергеевна Куринная^{2,3}

kurinnaiaos@mail.ru, orcid.org/0000-0002-7087-3929, SPIN-код: 4926-2854

Кирилл Сергеевич Васин^{2,3}

vasin-ks@rambler.ru, orcid.org/0000-0002-2799-3706, SPIN-код: 2441-8820

Юлия Михайловна Забродская^{1,6}

zabrjulia@yandex.ru, orcid.org/0000-0001-6206-2133, SPIN-код: 8571-3190

Константин Александрович Самочерных¹

samochernykh_k@almazovcentre.ru, orcid.org/0000-0003-0350-0249, SPIN-код: 4188-9657

Наталья Евгеньевна Иванова¹

ivamel@yandex.ru, orcid.org/0000-0003-2790-0191, SPIN-код: 1854-7827

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341)

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья» (Каширское шоссе, д. 34, Москва, Российская Федерация, 115522)

³ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Рахмановский пер., д. 3, Москва, Российская Федерация, 127994)

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, Российская Федерация, 125993)

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022)

⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191015)

Резюме

ВВЕДЕНИЕ. По данным Всемирной организации здравоохранения, эпилепсия является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний. Согласно классификации ILAE 2017 г., ранние инфантильные эпилептические энцефалопатии являются генерализованной генетической эпилепсией. Они представляют собой клинически и ге-

нетически гетерогенную группу возраст-зависимых неврологических заболеваний, характеризующихся началом рефрактерных припадков в младенчестве или раннем детстве, задержкой развития и неблагоприятным прогнозом. Современные генетические методы позволили более конкретно охарактеризовать эти клинически определяемые состояния на молекулярном уровне.

ЦЕЛЬ. Создание модели поиска генов, связанных с патологическим процессом, на примере ранней инфантильной эпилептической энцефалопатии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Выполнено исследование ранней инфантильной эпилептической энцефалопатии с позиций системной геномики. В качестве основного инструмента поискового ресурса использовалась общедоступная база данных OMIM (данные, актуальные на июль 2024 г.). Произведен анализ успешности предсказания цитогенетических локусов и функциональных групп новых генов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. За 2,5 года описано 17 новых вариантов ранней инфантильной эпилептической энцефалопатии. В 94 % случаев их гены соответствовали ранее опубликованным нами функциональным группам. В 53 % случаев гены новых форм находились в тех же локусах, что и ранее известные гены. Новые данные позволили уточнить границы «горячих» цитогенетических локусов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные данные подтверждают высокую эффективность разработанной предсказательной модели. Проверка новыми данными показала соответствие по физиологическим механизмам 94 % и по цитогенетическим локусам 53 %. Данная модель может быть применена и к другим нозологическим группам.

Ключевые слова: ранние инфантильные эпилептические энцефалопатии, цитогенетика, функциональная геномика, предсказательная модель

Для цитирования: Герасимов А. П., Юров И. Ю., Ушанов В. В., Баранцевич Е. Р., Куринная О. С., Васин К. С., Забродская Ю. М., Самочерных К. А., Иванова Н. Е. Прогностическая модель поиска генов, связанных с ранней инфантильной эпилептической энцефалопатией // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2024. Т. XVI, № 3. С. 18–25. DOI: 10.56618/2071-2693_2024_16_3_18.

A PROGNOSTIC MODEL FOR SEARCHING GENES ASSOCIATED WITH DEVELOPMENTAL AND EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY

Alexandr P. Gerasimov¹

✉APGerasimow@rambler.ru, orcid.org/0000-0001-9787-8132, SPIN-code: 9108-9354

Ivan Yu. Iourov²⁻⁴

ivan.iourov@gmail.com, orcid.org/0000-0002-4134-8367; SPIN-code: 8022-7818

Vseslav V. Ushanov¹

ushanov.vseslav@mail.ru, orcid.org/0000-0002-4091-7396, SPIN-code: 3427-0758

Evgeny R. Barantsevich⁵

professorerb@mail.ru, orcid.org/0000-0003-3804-3877, SPIN-code: 9715-2844

Oksana S. Kurinnaia^{2,3}

kurinnaiaos@mail.ru, orcid.org/0000-0002-7087-3929, SPIN-code: 4926-2854

Kirill S. Vasin^{2,3}

vasin-ks@rambler.ru, orcid.org/0000-0002-2799-3706, SPIN-code: 2441-8820

Yulia M. Zabrodskaya^{1,6}

zabrjulia@yandex.ru, orcid.org/0000-0001-6206-2133, SPIN-code: 8571-3190

Konstantin A. Samochernyh¹

samochernykh_ka@almazovcentre.ru, orcid.org/0000-0003-0350-0249, SPIN-code: 4188-9657

Natalya E. Ivanova¹

ivamel@yandex.ru, orcid.org/0000-0003-2790-0191, SPIN-code: 1854-7827

¹ V. A. Almazov National Medical Research Center (2 Akkuratova street, St. Petersburg, Russian Federation, 197341)

² Mental Health Research Center (34 Kashirskoye shosse, Moscow, Russian Federation, 115522)

³ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (3 Rakhmanovsky lane, Moscow, Russian Federation, 127994)

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education (2/1 Barrikadnaya street, building 1, Moscow, Russian Federation, 125993)

⁵ Pavlov University (6-8 Lev Tolstoy street, St. Petersburg, Russian Federation, 197022)

⁶ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (41 Kirochnaya street, St. Petersburg, Russian Federation, 191015)

Abstract

INTRODUCTION. WHO declared epilepsy one of the most common neurological diseases. According ILAE classification developmental and epileptic encephalopathies (DEE) are generalized genetic epilepsy. DEE represent a clinically and genetically heterogeneous group of age-dependent neurologic disorders characterized by onset of refractory seizures in infancy or early childhood with delayed psychomotor development or developmental regression. Advanced genetic methods have enabled more specific delineation of these clinically defined disorders at the molecular level.

MATERIALS AND METHODS. We tried to search DEE from positions of system genomics. As the basic instrument of search resource OMIM was used (data current as of July 2024). An analysis of the success of predicting cytogenetic loci and functional groups of new genes was performed.

RESULTS. Over 2.5 years, 17 new variants of DEE were described. In 94% of cases, their genes corresponded to the functional groups we had previously published. In 53 % of cases, the genes of new forms were in the same loci as previously known genes. New data allowed us to clarify the boundaries of “hot” cytogenetic loci.

CONCLUSION. The obtained data confirm the high efficiency of the developed predictive model. Testing with new data showed 94 % compliance for physiological mechanisms and 53 % for cytogenetic loci. This model can be applied to other nosological groups.

Keywords: developmental and epileptic encephalopathy, cytogenetics, functional genomics, predictive model

For citation: Gerasimov A. P., Iourov I. Yu., Ushanov V. V., Barantsevich E. R., Kurinnaia O. S., Vasin K. S., Zabrodskaya Yu. M., Samochernyh K. A., Ivanova N. E. A prognostic model for searching genes associated with developmental and epileptic encephalopathy. *Russian neurosurgical journal named after professor A. L. Polenov*. 2024;XVI(3):18–25. DOI: 10.56618/2071-2693_2024_16_3_18.

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, эпилепсия является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний, которым страдают около 50 млн человек всех возрастов по всему миру. Она имеет бимодальное распределение в зависимости от возраста с пиками в самом раннем возрасте и после 60 лет [1].

Классификация эпилепсий, представленная Всемирной лигой борьбы с эпилепсией (ILAE) в 2017 г., распределяет формы заболевания по клиническим типам (фокальная, генерализованная, комбинированная генерализованная и фокальная, неизвестная) и этиологии (структурная, генетическая, инфекционная, метаболическая, иммунная, неизвестная) [2]. Согласно этой классификации, ранние инфантильные эпилептические энцефалопатии являются генерализованной генетической эпилепсией.

Следует отметить особенности русско- и англоязычной терминологии. Общепринятый в русскоязычной литературе термин «ранние инфантильные эпилептические энцефалопатии» является прямым переводом английского «early infantile epileptic encephalopathies» (EIEE). При этом около трех лет назад в англоязычной литературе был введен термин «developmental and epileptic encephalopathies»

(DEE), включивший в себя вышеуказанную группу. В настоящее время данный термин не имеет общепринятого удачного русского перевода. В дальнейшем мы будем использовать аббревиатуру «DEE».

Ранние инфантильные эпилептические энцефалопатии представляют собой клинически и генетически гетерогенную группу возраст-зависимых неврологических заболеваний, характеризующихся началом рефрактерных припадков в младенчестве или раннем детстве. У пациентов наблюдается задержка психомоторного развития или регресс развития, особенно после начала припадков. Прогноз неблагоприятен, классические антиконвульсанты обычно малоэффективны, и даже в условиях относительного контроля над приступами развивается грубая задержка психомоторного и физического развития с инвалидизацией и летальным исходом.

Современные генетические методы позволили более конкретно охарактеризовать эти клинически определяемые состояния на молекулярном уровне, что привело к их классификации как типов DEE на основе генетического дефекта. Однако исторически очерченные клинические варианты по-прежнему часто используются для описания фенотипа, независимо от вовлеченного гена [3–6]. Существуют различные клинические фенотипы (например,

синдромы Отахары, Веста, Драве). Типы наследования различные: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный (чаще всего), сцепленный с X-хромосомой доминантный, сцепленный с X-хромосомой рецессивный.

Методические трудности можно проиллюстрировать кратким описанием DEE1 (308350). У этого заболевания есть альтернативные названия: «early infantile epileptic encephalopathy 1»; «EIEE1»; «infantile spasm syndrome, X-linked 1»; «ISSX1»; «West syndrome, X-linked»; «Ohtahara syndrome, X-linked»; «infantile epileptic-dyskinetic encephalopathy»; «XMESID». Клиническое описание синдрома было опубликовано S. Ohtahara et al. в 1976 г. на японском языке. Фенотип синдрома Веста был опубликован W. J. West, неврологом XIX в., который описал синдром у собственного сына [7].

DEE1 является частью фенотипического спектра расстройств, вызванных мутацией в гене *ARX*, включающего в себя почти непрерывную серию нарушений развития, начиная от гидраненцефалии и лиссэнцефалии (300215) до синдрома Прауда (300004) и Партингтона (309510), DEE1 и задержки психического развития (300419). Ген *ARX* (aristalless-related homeobox, X-linked) расположен на Xp21.3.

Подробнее с описанием DEE1 и *ARX* можно ознакомиться в OMIM (<https://www.omim.org/entry/308350>, <https://www.omim.org/entry/300382>).

Ранее, в 2022 г., нами была сделана попытка охарактеризовать группу DEE с позиций функциональных групп генов и с учетом цитогенетической локализации [8]. Как частный раздел нами была исследована в аспекте эпилептологии и цитогенетики генетика натриевых каналов [9]. В то же время была показана важность цитогенетической характеристики детской эпилепсии [10].

Цель исследования – создание модели поиска генов, связанных с патологическим процессом, на примере ранней инфантильной эпилептической энцефалопатии.

Материалы и методы

Было выполнено исследование DEE с позиций системной геномики. В качестве основного инструмента поискового ресурса исполь-

зовалась общедоступная база данных OMIM (база данных «Геном человека») [11]. Стандартные запросы: «developmental and epileptic encephalopathy» («DEE»). В качестве дополнительных запросов использовались следующие: «натриевые каналы»; «калиевые каналы»; «кальциевые каналы»; «хлоридные каналы»; «ГАМК (рецептор)»; «глицин (рецептор)»; «NMDA (рецептор)»; «ионная помпа (Na/K-АТФаза)». Направления поиска были распределены между членами научной группы.

Информация была преобразована в базу данных (включая фенотип – номер DEE, номер заболевания по OMIM, тип наследования, название гена, номер гена по OMIM, цитогенетическую локализацию, физиологические функции). Анализ включал в себя физиологические аспекты и взаимодействие между генами и группами генов (зеленая кнопка PheneGene в OMIM). Цитогенетическое расположение генов анализировалось как важный аспект генетического взаимодействия.

Данные OMIM актуальны на июль 2024 г.

Общая методология работы отражена в аналитической публикации консорциума «Cytogenomic epileptology» [12].

Было проведено сопоставление данных, опубликованных нами в начале 2022 г., и новых типов DEE, включенных в OMIM в течение последних 2,5 года. Произведен анализ процентов успешного предсказания цитогенетических локусов и функциональных групп новых генов DEE.

Результаты исследования

На момент начала нашей работы с данной группой заболеваний в 2017 г. число генетических вариантов ранней инфантильной эпилептической энцефалопатии составляло 59. На начало августа 2024 г. число вариантов DEE с учетом различных форм составляет 118, что показывает двукратный рост за семь лет. В течение трех месяцев с июля по октябрь 2019 г. было опубликовано пять новых форм, в течение декабря 2021 г. – два [13].

Показательна ситуация с синдромом Драве (DEE6), связанным с геном *SCN1A*. Из исходного списка удален ген-модификатор, но сама нозологическая единица разделена на Dravet

syndrome (DEE6A, 607208) и DEE6B, non-Dravet (619317) с более тяжелой симптоматикой.

Также за прошедшие 2,5 года врожденный дефект гликозилирования типа Is был объединен с DEE36, а DEE31, связанный с геном *DNM1*, разделили на аутосомно-доминантный DEE31A (616346) и аутосомно-рецессивный DEE31B (620352).

В целом за 2,5 года описано 17 новых вариантов DEE (с 100 по 116) без учета вышеуказанных изменений классификации. В дальнейшем описании гены, связанные с данными «новыми» DEE, будут выделены жирным шрифтом.

Нами были выделены следующие функциональные группы генов:

ионные каналы: натриевые – гены *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN3A*, *SCN8A*, *SCN1B*; калиевые – *KCN2A*, *KCNT2*, *HCN1*, *KCNT2*, *KCNB1*, *KCNQ1*, ***KCNC2***, ***KCNH5***; кальциевые – *CACNA1E*, *PACS2*, *CACNA1A*, ***CACNA2***. Ионные помпы: *ATP6V1A*, *PIGB*, *ATP1A2*, *ATP1A3*, ***ATP6V0A1***;

медиаторы и рецепторы: рецепторы NMDA – *GRIN2B*, *GRIN2D*, ***GRIN1***, ***GLUL***, ***SLC38A3***, но многие другие гены связаны с этой системой опосредованно; ГАМК – *GABRA2*, *GABRB1*, *GABRB2*, *GABRA1*, *GABRG2*, *GABBR2*, *GABRB3*, *GABRA5*, ***SLC38A3***, ***KCNC2***, ***SLC32A1***; глицин – опосредованно через ГАМК и NMDA;

внутриклеточный сигналинг (следует учитывать взаимодействие нижеперечисленных систем): ГТФ/ГДФ/ГМФ – *DNM1*, *DENND5A*, *TBC1D24*, *ARHGEF9*, ***DEPDC5***; УТФ/УДФ в сочетании с транспортом глюкозы – *UGP2*, *UGDH*, *SLC35A2*; киназы и фосфорилазы – *DOCK7*, *UGP2*, *CDK19*, *NTRK2*, *PNKP*, *SIK1*, *CDKL5*, *SYNJ1*, ***MAST3***; кальций-кальмодулиновая система – непосредственно *PPP3CA*, опосредованно – многие гены; система MTOR – *SZT2*, *DOCK7*; система убиквитина – *RHOBTB2*, *UBA5*, *NEUROD2*, ***FBXO28***, ***UFSP2***, ***SNF8***, ***FZR1***; система инозитолтрифосфата – *PLCB1*, *ITPA*, *SYNJ1*; мембранные PIG-белки – *PIGB*, *PIGQ*, *PIGS*, *PIGP*, *PIGA*;

спрутинг и синаптогенез, синаптическая пластичность, кортикальная миграция (более значимы в пренатальном периоде) – *DOCK7*, *CYFIP2*, *PHACTR1*, *ACTL6B*, *SPTAN1*, *DENND5A*, *CUX2*, *PCDH19*. Синаптические функции (везикулярный транспорт, нейросекреция, эндоцитоз), более актуальные в постнатальном периоде, – *CPLX1*, *ADAM22*, *DNM1*, *NECAP1*, *DMXL2*, *AP3B2*, *NSF*, *SYNJ1*, ***SV2A***, ***NAPB***;

транскрипция, трансляция, репарация, пролиферация: контроль состояния ДНК – *CDK19*, *YWHAG*, *ACTL6B*, *CHD2*, *PNKP*; PHK-ассоциированные белки – *PARS2*, *HNRNPU*, *DALRD3*, *CELF2*, *AARS1*, *EEF1A2*;

«Горячие» цитогенетические локусы DEE по данным на январь 2022 г. и июль 2024 г.

Hot cytogenetic loci of DEE for January 2022 and July 2024

Исходные локусы (январь 2022 г.)	Уточненные локусы (июль 2024 г.)	Число генов	Примечание
1p31.3-1p34.2	1p31.3-1p34.2	4	
2q24.3	2q24.3	3 гена <i>SCN</i>	4 нозологии
2q31.1-2q32.2	2q31.1-2q32.2	3	
	3p22.1-3p21.31	3	Добавлен
4p12	4p12	3 (из них 2 <i>GABR</i>)	
5q33.3-5q34	5q33.3-5q34	4 (из них 3 <i>GABR</i>)	
7q11.23	7q11.23-7q22.11	5	Расширен
9q34.11	9q34.11-9q34.3	5	Расширен
16q21-16q23.2	16q21-16q23.2	3	Нестабильный локус 16q23.2
	17q21.2-17q21.32	3	Добавлен
	19p13.3-19p13.11	3	Добавлен
19q13.11-19q13.33	19q13.11-19q13.33	4	
20q12.13-20q12.33	20q12.13-20q12.33	4	
21q22.11-22q22.3	21q22.11-22q22.3	3	

ферменты, блок которых вызывает DEE (за исключением представленных выше киназ и фосфорилаз), – ST3GAL3, CAD, MDH1, MDH2, GAD1, GOT2;

гены, ассоциированные с митохондриальной функцией, – PARS2, MDH2, SLC25A12, SLC25A22, GOT2, GUF1.

Таким образом, 16 из 17 генов попали в предсказанные функциональные группы (успешность 94 %).

Ранее нами были выявлены и опубликованы «горячие» цитогенетические локусы с высоким представительством генов DEE. При этом новые гены оказались в этих локусах лишь в двух случаях – области 9q34.3 и 19q13.2, что можно объяснить очень узкими границами зон. Однако при учете локусов с как минимум одним геном DEE число совпадений достигает 9 (успешность 53 %). Исходные и скорректированные локусы приведены в таблице.

Заключение

Полученные данные подтверждают высокую эффективность предсказательной модели для поиска генов DEE. Проверка новыми данными показала соответствие 94 % по физиологическим механизмам. При этом обращает на себя внимание рост числа нозологий, связанных с системой убиквитина. Функциональный подход важен с точки зрения поиска таргетной терапии инкурабельной в данный момент группы заболеваний.

Цитогеномный подход показал эффективность 53 %, однако позволил сделать важный вывод. Наличие даже одного epileptogenic гена значительно повышает вероятность нахождения epileptogenic генов поблизости. Предсказанные локусы выдержали проверку, с учетом новых данных три локуса были добавлены и два уточнены из 14. В свою очередь, это подтверждает предположение о функциональной группировке генов в цитогенетические кластеры, т. е. неслучайном их распределении.

Таким образом, показана эффективность предсказательной модели для поиска новых генов ранних инфантильных эпилептических энцефалопатий, основанной на сочетании функционального и цитогенетического подходов.

Данная модель может быть применена и к другим нозологическим группам.

Благодарности. Авторы выражают признательность за помощь в поиске информации по генетике ионных каналов и медиаторных систем следующим коллегам: С. И. Галивин (НМИЦ ПН им. В. П. Сербского), А. А. Завражнова, (НМИЦ им. В. А. Алмазова), Е. С. Осолкова, Д. А. Комарова, Д. В. Самусенкова (СЗГМУ им. И. И. Мечникова), М. М. Жуматов, Т. Б.-А. Лобжанидзе, А. А. Шакель, А. С. Охрименко, Е. И. Кишинская, Н. Н. Каландарова, И. О. Ищенко, Н. М. Дячук (СПбГПМУ).

Acknowledgements. The authors would like to thank the following colleagues for their assistance in finding information on the genetics of ion channels and mediator systems: S. I. Galiavin (V. Serbsky NMR-SPN), A. A. Zavrazhnova (Almazov National Medical Research Centre), E. S. Oskolkova, D. A. Komarova, D. V. Samusenkova (North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov), M. M. Zhumatov, T. B.-A. Lobzhanidze, A. A. Shakel, A. S. Okhrimenko, E. I. Kishinskaja, N. N. Kalandarova, I. O. Ishchenko, N. M. Dyachuk (St. Petersburg State Pediatric Medical University).

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания № 123021000127-7 «Разработка новой технологии нейрореабилитации пациентов после хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии». **Financing.** The study is supported by the Government Assignment No. 123021000127-7 “Development of a new technology for neurorehabilitation of patients after surgical treatment of drug-resistant epilepsy».

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.). **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study. The study was carried out in accordance with the requirements of the World Medical Association Declaration of Helsinki (updated in 2013).

Литература / References

1. World Health Organization. Epilepsy: a public health imperative. 2019. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325293> (дата обращения: 30.07.2024).
2. Scheffer I. E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M. B., French J., Guilhoto L., Hirsch E., Jain S., Mathern G. W., Moshé S. L., Nordli D. R., Puccia E., Tomson T., Wiebe S., Zhang Y. H., Zuberi S. M. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for

- Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–521. Doi: 10.1111/epi.13709.
3. Auvin S., Cilio M. R., Vezzani A. Current understanding and neurobiology of epileptic encephalopathies. *Neurobiol Dis*. 2016;92 (Pt A):72–89. Doi: 10.1016/j.nbd.2016.03.007.
 4. Shbarou R., Mikati M. A. The Expanding Clinical Spectrum of Genetic Pediatric Epileptic Encephalopathies. *Semin Pediatr Neurol*. 2016;23(2):134–142. Doi: 10.1016/j.spen.2016.06.002.
 5. Zhou P., He N., Zhang J. W., Lin Z. J., Wang J., Yan L. M., Meng H., Tang B., Li B. M., Liu X. R., Shi Y. W., Zhai Q. X., Yi Y. H., Liao W. P. Novel mutations and phenotypes of epilepsy-associated genes in epileptic encephalopathies. *Genes Brain Behav*. 2018;17(8):e12456. Doi: 10.1111/gbb.12456.
 6. Steel D., Symonds J. D., Zuberi S. M., Brunklaus A. Dravet syndrome and its mimics: Beyond SCN1A. *Epilepsia*. 2017;58(11):1807–1816. Doi: 10.1111/epi.13889.
 7. Foldvary-Schaefer N., Wyllie E. Epilepsy. Textbook of Clinical Neurology. 2nd ed.; eds by C. G. Goetz. Philadelphia: Saunders (pub.); 2003, pp. 1167.
 8. Нейротехнологии: коллективная монография / Алексеенко С. В., Бондарко В. М., Васильев В. Н. [и др.]; под ред. Ю. Е. Шелепина и В. Н. Чихмана. СПб.: ВВМ, 2018. 396 с. [Neurotechnologies: Collective monograph; Alekseenko S. V., Bondarko V. M., Vasiliev V. N. et al.; eds by Yu. E. Shelepin and V. N. Chikhman. SPb.: VVM; 2018. 396 p. (In Russ.)]. EDN: KRKMQM.
 9. Потенциал-зависимые натриевые каналы и их роль в этиопатогенезе эпилепсии / С. И. Галявин, А. А. Завражнова, А. П. Герасимов [и др.] // Рос. нейрохирург. журн. им. проф. А. Л. Поленова. 2022. Т. 14, № 1-2. С. 23–28. [Galyavin S. I., Zavrazhnova A. A., Gerasimov A. P. et al. Potential-dependent sodium channels and their role in the etiopathogenesis of epilepsy. Russian neurosurgical journal named after professor A. L. Polenov. 2022;14(1-2):23–28. (In Russ.)]. EDN: BXSР-MA.
 10. Ворсанова С. Г., Демидова И. А., Куринная О. С. и др. Вариомный анализ геномной патологии у детей с эпилепсией. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022. Т. 14, № 1-2. С. 14–16. [Vorsanova S. G., Demidova I. A., Kurinnaya O. S. et al. Varioma analysis of genomic pathology in children with epilepsy. Russian neurosurgical journal named after professor A. L. Polenov. 2022;14(1-2):14–16. (In Russ.)].
 11. Omin. URL: <https://www.omim.org> (дата обращения: 30.07.2024).
 12. Iourov I. Y., Gerasimov A. P., Zelenova M. A. et al. Cytogenomic epileptology. *Mol Cytogenet*. 2023;16(1). Doi: <https://doi.org/10.1186/s13039-022-00634-w>.
 13. Vetro A., Nielsen H. N., Holm R., Hevner R. F., Parrini E., Powis Z., Moller R. S., Bellan C., Simonati A., Lesca G., Helbig K. L., Palmer E. E., Mei D., Ballardini E., Van Haeringen A., Syrbe S., Leuzzi V., Cioni G., Curry C. J., Costain G., Santucci M., Chong K., Mancini G. M. S., Clayton-Smith J., Bigoni S., Scheffer I. E., Dobyns W. B., Vilsen B., Guerrini R. ATP1A2/A3-collaborators. ATP1A2- and ATP1A3-associated early profound epileptic encephalopathy and polymicrogyria. *Brain*. 2021;144(5):1435–1450. Doi: 10.1093/brain/awab052.

Сведения об авторах

Александр Павлович Герасимов – старший научный сотрудник НИЛ нейрохирургии детского возраста Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия);

Иван Юрьевич Юров – доктор биологических наук, профессор, профессор РАН, заведующий лабораторией молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. проф. Ю. Б. Юрова Научного центра психического здоровья (Москва, Россия); заведующий лабораторией молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний им. проф. С. Г. Ворсановой Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю. Е. Вельтищева федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» (Москва, Россия); профессор кафедры медицинской генетики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Москва, Россия);

Всеслав Всеволодович Ушанов – аспирант кафедры нейрохирургии Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия);

Евгений Робертович Баранцевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и мануальной медицины факультета послевузовского образования Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия);

Оксана Сергеевна Куринная – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний им. проф. С. Г. Ворсановой Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю. Е. Вельтищева фе-

дерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» (Москва, Россия); старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. проф. Ю. Б. Юрова Научного центра психического здоровья (Москва, Россия);

Кирилл Сергеевич Васин – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. проф. Ю. Б. Юрова Научного центра психического здоровья (Москва, Россия); научный сотрудник лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний им. проф. С. Г. Ворсановой Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю. Е. Вельтищева федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» (Москва, Россия);

Юлия Михайловна Забродская – доктор медицинских наук, заведующая НИЛ патоморфологии нервной системы Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр имени В. А. Алмазова» (Санкт-Петербург, Россия); заведующая кафедрой патологической анатомии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия);

Константин Александрович Самочерных – доктор медицинских наук, профессор Российской академии наук, врач-нейрохирург высшей квалификационной категории Отделения нейрохирургии для детей № 7,

директор Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» (Санкт-Петербург, Россия);

Наталья Евгеньевна Иванова – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, член-корреспондент Российской академии естественных наук, академик Академии медико-технических наук, действительный член Петровской академии наук и искусств, член Правления Ассоциации нейрохирургов России, член Правления Ассоци-

ации нейрохирургов им. И. С. Бабчина, член Географического общества России, врач функциональной и ультразвуковой диагностики, заведующая Научным отделом Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» (Санкт-Петербург, Россия); профессор кафедры неврологии и психиатрии Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия).

Information about the authors

Alexander P. Gerasimov – Senior Researcher at the Research Laboratory of Pediatric Neurosurgery, V. A. Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia);

Ivan Yu. Iourov – Dr. of Sci. (Biol.), Full Professor, Professor at the Russian Academy of Sciences, Head of Laboratory named after Professor Yu. B. Yurov Molecular Genetics and Cyto-genomics, Brain Mental Health Research Center (Moscow, Russia); Head at the Laboratory named after Professor S. G. Vorsanova Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia); Professor at the Department of Medical Genetics, Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education (Moscow, Russia);

Vseslav V. Ushanov – Postgraduate Student at the Department of Neurosurgery, V. A. Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia);

Evgeny R. Barantsevich – Dr. of Sci. (Med.), Full Professor, Head at the Department of Neurology and Manual Medicine of Post-diploma Education, Pavlov University (St. Petersburg, Russia);

Oksana S. Kurinnaia – Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher at the Laboratory of Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases named after prof. S. G. Vorsanova, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia); Senior Researcher at the of Laboratory of Molecular Genetics and Cyto-genomics named after Professor Yu. B. Yurov, Mental Health Research Center (Moscow, Russia);

Vasin Kirill Sergeevich Cand. Sci., Senior Researcher of Laboratory named after Professor YB Yurov Molecular Genetics and Cyto-genomics, Brain Mental Health

Research Center (Moscow, Russia); Researcher at the Laboratory named after Professor S. G. Vorsanova Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia);

Yulia M. Zabrodskaya – Dr. of Sci. (Med.), Head at the Research Laboratory of Pathomorphology of the Nervous System, Polenov Neurosurgery Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia); Head at the Department of Pathological anatomy, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia);

Konstantin A. Samochernykh – Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Neurosurgeon of the Highest Category at the Department of Neurosurgery for Children No. 7, Director, Polenov Neurosurgery Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia);

Natalya E. Ivanova – Dr. of Sci. (Med.), Full Professor, Distinguished Doctor of the Russian Federation, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical and Technical Sciences, Academician of the Academy of Medical and Technical Sciences, Full Member of the Petrovskaya Academy of Sciences and Arts, Member of the Board of the Association of Neurosurgeons of Russia, Member of the Board of the Babchin Association of Neurosurgeons, Member of the Geographical Society of Russia, Doctor of Functional and Ultrasound Diagnostics, Head at the Scientific Department of Russian Neurosurgical Institute, Head at the Scientific Department, Polenov Neurosurgery Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia); Professor at the Department of Neurology and Psychiatry, Institute of Medical Education, V. A. Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia).

Принята к публикации 26.08.2024

Accepted 26.08.2024