

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2016 Том 8 №2



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2016 Vol. 8 №2

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 648-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ЮНОШЕСКОЙ МИОКЛОНИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Шнайдер Н. А.^{1,2}, Шилкина О. С.^{1,2}, Петров К. В.¹,
Черных И. А.¹, Дюжакова А. В.¹

¹ ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

² Университетская клиника, неврологический центр эпилептологии,
нейрогенетики и исследования мозга, Красноярск

Резюме

Идиопатические генерализованные эпилепсии составляют примерно одну треть всех эпилепсий. Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ, синдром Янца) характеризуется миоклониями при пробуждении, генерализованными тонико-клоническими приступами и типичными абсансами, последние встречаются более чем у одной трети пациентов. Тем не менее, типичные абсансы не являются преобладающим типом приступов. Юношеская миоклоническая эпилепсия обычно развивается у подростков в возрасте от 12 до 18 лет. Половина пациентов с этим заболеванием имеют родственников, страдающих эпилепсией. Генетическая основа этого синдрома является сложной, а механизм наследования неясен. Вполне возможно, что за развитие ЮМЭ ответственны несколько различных генов. Авторы представили обзор результатов современных клинических и генетических исследований юношеской миоклонической эпилепсии. Информация, полученная в результате этого обзора, наводит на мысль, что данное наследственное заболевание заслуживает дальнейшего изучения.

Ключевые слова

Идиопатическая генерализованная эпилепсия, юношеская миоклоническая эпилепсия, ЮМЭ, синдром Янца, подсиндром, фенотип, генотип, генетика, ген, мутация, полигенное наследование, обзор.

Статья поступила: 25.02.2016 г.; в доработанном виде: 18.03.2016 г.; принята к печати: 03.06.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Шнайдер Н. А., Шилкина О. С., Петров К. В., Черных И. А., Дюжакова А. В. Клинико-генетическая гетерогенность юношеской миоклонической эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 2: 20-36.

CLINICAL AND GENETIC HETEROGENITY OF JUVENILE MYOCLONIC EPILEPSY

Shnayder N. A.^{1,2}, Shilkina O. S.^{1,2}, Petrov K. V.¹, Chernykh I. A.¹, Diuzhakova A. V.¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky of the Health Ministry of Russia,

² University Clinic, Neurological Center of Epileptology, Neurogenetics and Brain Research, Krasnoyarsk

Summary

The idiopathic generalized epilepsies constitute roughly one-third of all epilepsies. Juvenile myoclonic epilepsy (Janz syndrome) is characterized by myoclonic jerks on awakening, generalized tonic-clonic seizures, and typical absences, with the latter occurring in more than one-third of the patients. However, typical absences are not the predominant seizure type, and are usually very mild and simple (with no automatisms or localized limb jerks). Juvenile myoclonic epilepsy usually appears in adolescents between 12 and 18 years old. Half of patients with this condition have relatives with epilepsy. The genetic basis of this syndrome is complex and the mechanism of transmission is unclear. It is possible that several different genes are responsible. The authors presented the review of results modern clinical and genetic studies of juvenile myoclonic epilepsy. Information obtained from this review strongly suggests a heritable condition that merits further investigation.

Key words

Idiopathic generalized epilepsy, juvenile myoclonic epilepsy, JME, Janz syndrome, subsyndrome, phenotype, genotype, genetics, gene, mutation, polygenic inheritance, review.

Received: 25.02.2016; **in the revised form:** 18.03.2016; **accepted:** 03.06.2016.

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Shnayder N. A., Shilkina O. S., Petrov K. V., Chernykh I. A., Diuzhakova A. V. Clinical and genetic heterogeneity of juvenile myoclonic epilepsy. *Epileptologii paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016; 2: 20-36 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Partizana Zheleznyaka, 1, Krasnoyarsk, Krasnoyarsk region, Siberian Federal District, Russia, 660022.

E-mail address: nataliashnayder@gmail.com (Shnayder N. A.).

Введение

В настоящее время Международная противозлептическая лига выделяет восемь эпилептических синдромов, которые соответствуют базовому определению идиопатических генерализованных эпилепсий (ИГЭ): доброкачественная миоклоническая эпилепсия раннего детского возраста, генерализованная эпилепсия плюс фебрильные приступы (generalized epilepsy with febrile seizures plus — GEFS+, англ.), эпилепсия с миоклоническими абсансами, эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами, детская абсансная эпилепсия, юношеская абсансная эпилепсия, юношеская миоклоническая эпилепсия и эпилепсия с изолированными тонико-клоническими приступами. При наличии характерных клинических признаков каждый из перечисленных синдромов может быть легко диагностирован. В некоторых случаях такие признаки отсутствуют или появляются позже по мере прогрессирования заболевания, что затрудняет диагностику. Электроэнцефалография

(ЭЭГ) часто помогает в диагностике ИГЭ, но нужно помнить, что сам по себе этот метод не всегда позволяет провести дифференциальную диагностику между различными видами эпилепсии, имеющими сходную клиническую картину. То же самое касается и молекулярно-генетических тестов, хотя и предполагается, что дальнейшее изучение взаимоотношений «генотип — фенотип» расширит возможности в установлении точного диагноза ИГЭ. В настоящее время клинические признаки ИГЭ все еще остаются краеугольным камнем для точной диагностики вида эпилептического синдрома, а следовательно, и определения его исхода [2,4].

Первый пациент с заболеванием, которое мы сейчас называем юношеской миоклонической эпилепсией (ЮМЭ), был описан в 1867 г. Т. Н. Herpin (1867) [37], а первое полное описание синдрома сделали 90 лет спустя D. Janz и W. Christian (1957) [39]. Потребовалось некоторое время для международного признания, и в 1985 г. ЮМЭ была включена в междуна-

родную классификацию эпилепсий и эпилептических синдромов (Commission for Classification and Terminology of the ILAE, 1985). На фоне гиподиагностики, в то же время, во многих частях мира отмечалось повышенное внимание к ЮМЭ, которое сохранялось на протяжении следующих 30 лет. Сейчас ЮМЭ широко признана как архетипической синдром ИГЭ. В последние годы ЮМЭ стала объектом генетических исследований, что позволило лучше понять ее клинические и патофизиологические особенности [74].

Дефиниция ЮМЭ

Юношеская миоклоническая эпилепсия — форма идиопатической генерализованной эпилепсии подросткового возраста, характеризующаяся появлением массивных миоклонических приступов, возникающих в период после пробуждения. Дебют ЮМЭ варьирует от 7 лет до 21 года с максимумом в возрастном интервале 11-15 лет. В отдельных случаях заболевание может начаться в более раннем возрасте с абсансов или генерализованных судорожных приступов (ГСП), с последующим присоединением миоклонических приступов в пубертатном периоде. Сознание во время миоклонических приступов сохранено, они возникают или учащаются в первые минуты и часы после пробуждения. В 90% случаев миоклонии сочетаются с ГСП пробуждения. У 40% пациентов присоединяются короткие абсансы ювенильного типа [3,7].

D. Janz (1985) не описал ни одного случая ЮМЭ вследствие органического поражения мозга, хотя отмечал, что изредка в анамнезе могут отмечаться фебрильные судороги или изолированные приступы в детстве [41,49]. В течение последних лет нейрпатология ЮМЭ пересматривается, что обусловлено внедрением новых молекулярно-генетических методов диагностики и методов нейровизуализации. Так, у некоторых пациентов показано фокальное или диффузное повышение числа дистопичных нейронов в сером веществе стриатума и субкортикальном белом веществе больших полушарий головного мозга [56]. Внедрение в клиническую практику высокопольной МРТ позволило верифицировать наличие у ряда пациентов с ЮМЭ малых аномалий развития в виде значительного укрупнения, утолщения и увеличения церебрального кортикального серого вещества в мезиальных отделах лобных долей [47,73].

Метод анализа родословных (клинико-генеалогический анализ) показал, что у 50% пациентов имеются члены семьи первой или второй степени родства с эпилептическими приступами [20]; у 80% сибсов с симптоматикой и 6% бессимптомных сибсов на ЭЭГ регистрируются диффузные комплексы полиспайк-волна 4-6 Гц. У 12% бессимптомных сибсов отмечаются диффузные неспецифические нарушения ЭЭГ. Степень конкордантности у монозиготных близнецов варьирует от 0,7 до 1,0; у дизиготных — такая же, как у сибсов [32]. Имеется связь между ЮМЭ и другими

возраст-зависимыми ИГЭ, такими как детская абсансная эпилепсия, эпилепсия с изолированными тонико-клоническими приступами и ранняя детская миоклоническая эпилепсия, это обусловлено тем, что в одной семье могут наблюдаться несколько фенотипов.

Фенотипы ЮМЭ

В 2001 г. классификационный подкомитет Международной лиги борьбы с эпилепсией (ILAE) предложил объединить ЮМЭ, юношескую абсансную эпилепсию (ЮАЭ) и эпилепсию с изолированными тонико-клоническими припадками в группу с варибельным фенотипом. Подразумевается, что ЮМЭ не существует в качестве единственного фенотипа заболевания, даже у членов одной семьи. В 2006 г. I. E. Martínez-Juárez и соавт. выделили четыре фенотипа ЮМЭ: 1-й тип — классический фенотип ЮМЭ (72%); 2-й тип — детская абсансная эпилепсия с трансформацией в ЮМЭ (18%); 3-й тип — ЮМЭ с абсансами (7%), и 4-й тип — ЮМЭ с атоническими приступами (3%). Они исследовали клинические и ЭЭГ-фенотипы ЮМЭ у членов различных семей и оценили клинические проявления на протяжении 11±6 лет (максимально — в течение 52 лет). Было показано, что 40% семей имели ЮМЭ, как единственный клинический фенотип. Среди родственников больных с классическим фенотипом ЮМЭ в 40% случаев эпилепсия протекала как ЮМЭ 1-го типа, реже встречалась эпилепсия с изолированными ГСП (35%). В то же время 66% семей с ЮМЭ, развившейся из ДАЭ (2-й тип), имели различные фенотипы ИГЭ у членов семьи. При этом абсансы были более распространены среди членов семей ЮМЭ 2-го типа, чем в семьях с ЮМЭ 1-го типа ($p<0,001$). Передача по материнской линии и плохой ответ на противосудорожные препараты (ПЭП) дополнительно характеризуют ЮМЭ 2-го типа. Только у 7% больных с ЮМЭ 2-го типа достигнута фармакоиндуцированная ремиссия по сравнению с 58% больных ЮМЭ 1-го типа ($p<0,001$), 56% — с ЮМЭ 3-го типа и 62% — с ЮМЭ 4-го типа. Долгосрочный мониторинг (1-40 лет — для ЮМЭ 1-го типа; 5-52 лет — для ЮМЭ 2-го типа, 5-26 лет — для ЮМЭ 3-го типа и 3-18 лет — для ЮМЭ 4-го типа) показал, что все фенотипы ЮМЭ имеют хроническое и, возможно, пожизненное течение [52].

До настоящего времени вопрос о характере наследования различных фенотипов ЮМЭ остается неуточненным. Согласно гипотезе D. A. Greenberg и соавт. (1992), наиболее вероятной является 2-локусная модель наследования ЮМЭ, когда один ген наследуется доминантно, другой — рецессивно. Анализ семей больных с ЮМЭ продемонстрировал более высокую заболеваемость среди родственников пробандов женского пола, в сравнении с мужским (6,7 и 3,9% соответственно). Минимальный риск развития эпилепсии наблюдается у родственников мужского пола пробандов мужчин (1,2-2,2%). Отмечено также, что родители пробандов реже страдают эпилепсией, чем

Метод для локализации хромосомного сайта	Линкадный анализ генов эпилепсии с менделевским типом наследования	Метод исследования ассоциаций генов эпилепсии с неменделевским типом наследования
Субъекты	Для эпилепсий с доминантным типом наследования: Большие семьи (>8 больных в трех поколениях) Семьи средних размеров (>2 больных в трех поколениях)	Для исследований ассоциации случаев:* От 1200 до 2000 верифицированных случаев заболевания и сопоставимое количество контрольных случаев
	Для эпилепсий с рецессивным типом наследования: 6 поколений с большим числом кровных родственников	Для метода TLD (Transmission Linkage Disequilibrium): >300 трио (родители и верифицированные случаи заболевания у потомков)
Используемые маркеры	<400 микросателлитов	Универсальный набор сетов из ОНП (>300000 до 500000 ОНП)
Уточнение/уменьшение размера хромосомного сайта путем рекомбинации, анализ гаплотипов и неравновесия по сцеплению	Необходимо	Гаплотип ОНП может напрямую привести к развитию предполагаемого варианта эпилепсии
Репликация (многократное повторение)	Обычная	Трудная

Таблица 1. Идентификация хромосомных локусов и генов эпилепсии.

* Описано более чем 50 ассоциаций с эпилептическими синдромами [72]; ни один случай не был реплицирован, кроме ассоциаций с ОНП генов BRD2 и CX-36 [22].

сибсы, а сибсы реже, чем потомство — 3,3, 4,4 и 5,1% соответственно. Результаты генеалогического анализа семей, больных с ЮМЭ, послужили предпосылкой для поиска генов, детерминирующих развитие данного заболевания [6].

В начале XX века один за другим были идентифицированы мутации генов, ответственных за моногенные формы ЮМЭ с менделевским типом наследования, и однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) — аллели, которые увеличивают риски для неменделевского типа наследования ЮМЭ. Считается, что носительство мутации одного из основных менделевских генов достаточно для наследования того или иного фенотипа ЮМЭ [22].

Генотипы ЮМЭ

В настоящее время выделяют пять типов генетических нарушений, которые могут привести к развитию

эпилепсии: 1) менделевский тип наследования, обусловленный наличием мутации одного гена, наследуемой в семьях (передающейся от одного поколения к другому); 2) мультифакторный тип — связан с мутациями в ряде генов, которые реализуются в заболевание в сочетании с воздействием окружающей среды (например, алкоголь, инфекции, черепно-мозговые травмы, и др.); такие мутации можно проследить в семьях, но их, как правило, трудно идентифицировать; 3) митохондриальный тип наследования — является результатом мутаций в ДНК за пределами ядра клетки — в митохондриях; в этом случае заболевание наследуется только от матери; 4) хромосомные нарушения, обусловленные изменением числа или структуры хромосом; возникают, как правило, спонтанно, однако в редких случаях они наследуются; 5) эпигенетические расстройства, связанные с изменениями активности генов, а не с мутациями в струк-

Локусы	Гены	Хромосома	Тип наследования	MIM (номер)
EJM1	EFHC1 ген	6p12-p11	АД	608815
EJM2	CHRNA4 Cx-36	15q14	АР	604827
EJM3	BRD2	6p21	Не уточнен (неполный АД?)	608816
EJM4	Гены-кандидаты	5q12-q14	АД	611364
EJM5	GABRA1 ген	5q34-q35	Не уточнен	611136
EJM6	CACNB4 ген	2q22-q23	АД	607682
EJM7	GABRD ген	1p36	АД	613060
EJM8	CLCN2 ген	3q26	АД	607628
EJM9	Гены-кандидаты	2q33-q36.	АД	614280

Таблица 2. Гены и локусы, ассоциированные с развитием ЮМЭ [58 в модификации авторов].

Примечание. АД – аутосомно-доминантный тип наследования; АР – аутосомно-рецессивный тип наследования.

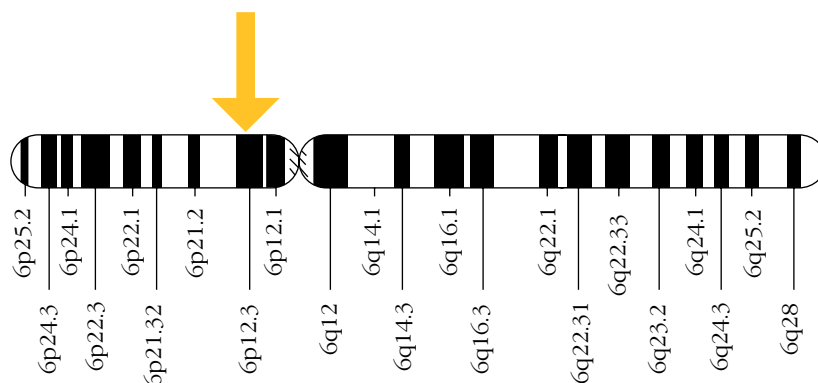


Рисунок 1. Локализация гена EFHC1 на хромосоме 6p12-p11.

туре ДНК. Для идентификации хромосомного локуса при изучении генетики эпилепсии используется единый подход, который зависит от типа генетического исследования (см. табл. 1).

К 2013 г. были идентифицированы 5 мутаций генов с менделевским (аутосомно-доминантным) типом наследования, включая гены *CACNB4*, *CASR*, *GABRA1*, *GABRD* и *Myoclonin1/EFHC1*. Кроме того, ОНП в генах *BRD2*, *Cx-36* и *ME2*, а также микроделеции на хромосомах 15q13.3, 15q11.2 и 16p13.11 также признаны факторами риска развития ЮМЭ [21]. В настоящее время идентифицировано 9 хромосомных локусов, ассоциированных с ЮМЭ, которые названы, соответственно, *EJM1*, *EJM2* и так далее, что отражено в базе данных *Mendelian Inheritance in Man* [58]. Из них 4 ло-

куса кодируют ионные каналы нейронов головного мозга: *CACNB4*, *CLCN2*, *GABRA1* и *GABRD*. Геном, не кодирующим ионные каналы, является *Myoclonin1/EFHC1*. Три локуса ассоциированы с повышенным риском развития ЮМЭ при носительстве различных ОНП генов *BRD2*, *Cx-36* и *ME2*. Один локус ассоциирован с микроделециями на хромосоме 15 (см. табл. 2). В ряде публикаций выделяют 11 локусов ЮМЭ (см. табл. 3) [22], но не для всех из них идентифицирован ген и уточнен тип наследования.

Известно, что ген *EFHC1* (*EF Hand Containing 1 protein*, англ.) на хромосоме 6 (см. рис. 1), кодирует протеин, ассоциированный с микротрубочками, участвующими в делении клеток и радиальной миграции во время кортикогенеза. Исследования Т. Grisar

Локус	Название локуса	Ген/Белок	Страна/Этническая группа	Тип наследования
6p12	<i>EJM1a</i>	<i>Myoclonin1/EFHC1</i>	Американцы испанского происхождения (США), латиноамериканцы испанского происхождения (Мексика, Гондурас), японцы (Япония), итальянцы (Италия), австрийцы (Австрия)	АД
6p12	<i>EJM1e</i>	–	Голландцы (Нидерланды)	АД
6p21.3	<i>EJM1b</i>	<i>BRD2</i>	Американцы европейского происхождения (США, Лос Анжелес, Калифорния), немцы (Германия)	АД
6p20	<i>EJM1c</i>	–	Немцы (Германия)	АД
6p21.2	<i>EJM1d</i>	–	Немцы (Германия)	АР
15q14	<i>EJM2</i>	<i>Cx36</i>	Европейцы (Великобритания, Дания, Франция, Греция, Португалия, Швеция)	АР
6q24	<i>EJM3</i>	–	Арабы (Саудовская Аравия)	АР
2q22-2q23	<i>EJM4</i>	<i>CACNB4</i>	Немцы (Германия)	АД
5q34 <i>GABRA1</i>	<i>EJM5</i>	<i>GABRA1</i>	Канадцы французского происхождения (Квебек, Канада), Франция	АД
3q26	<i>EJM6</i>	<i>CLCN2</i>	Немцы (Германия)	АД
18		<i>ME2</i>	Американцы европейского происхождения (Нью-Йорк, США)	АР
10q25-q26	<i>EJM7</i>	–	Индийцы (Нью-Дели, Индия)	АД
7q32	<i>EJM8</i>	–	Голландцы (Нидерланды)	АД
16p13	<i>EJM9</i>	–	Голландцы (Нидерланды)	АР
13q31.3	<i>EJM10</i>	–	Немцы (Германия)	АР
19q13	<i>EJM11</i>	–	Европейцы и австралийцы (Германия, Нидерланды, Великобритания, Франция, Италия, Греция)	–

Таблица 3. Хромосомы, локусы и гены, выявленные при ЮМЭ [22 в модификации авторов].

Локус *EJM1*, ген *EFHC1*

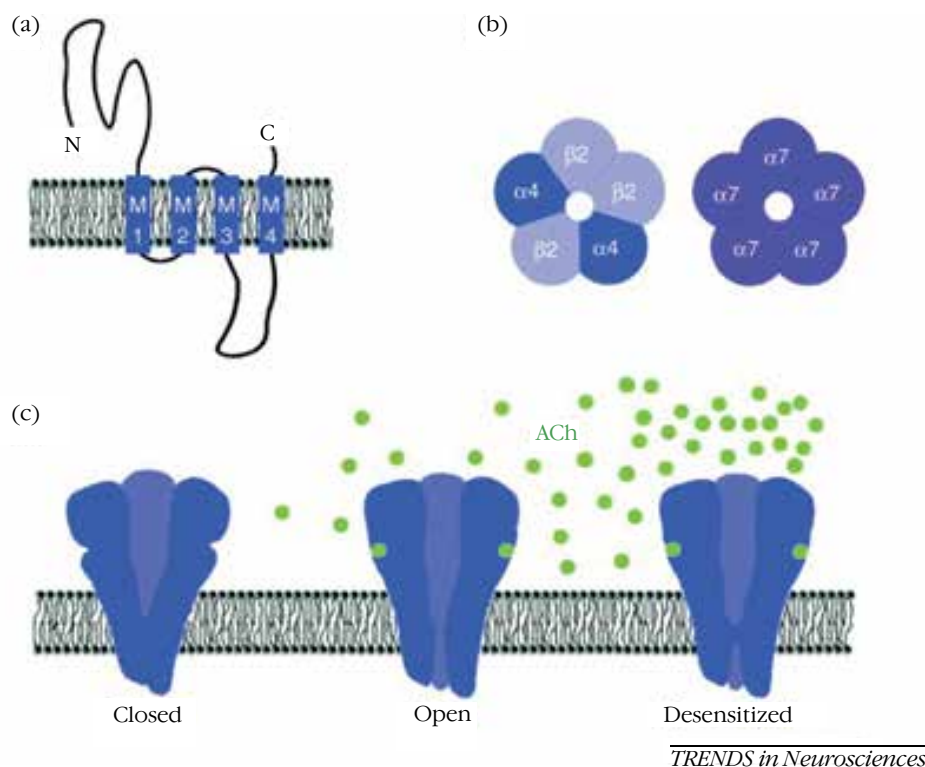


Рисунок 2. Структура никотинового ацетилхолинового рецептора [18].

и соавт. показали, что мутации *EFHC1* нарушают радиальную и тангенциальную миграцию, влияющую на морфологию радиальной глии и миграции нейронов, нарушают развитие головного мозга и формируют структурные аномалии, лежащие в основе эпилептогенеза [34]. Гетерозиготное носительство ряда мутаций в гене *EFHC1* ответственно за возникновение ЮМЭ у пациентов подросткового возраста, а также

является причиной врожденных малых аномалий развития корковой и подкорковой архитектуры, в то время как гомозиготное носительство мутации *F229L* в младенчестве вызывает тяжелую патологию головного мозга и смерть. Тем не менее, основные механизмы патологических механизмов этих изменений остаются неизвестными. Миссенс-мутации, нонсенс-мутации, делеции рамки считывания и де-

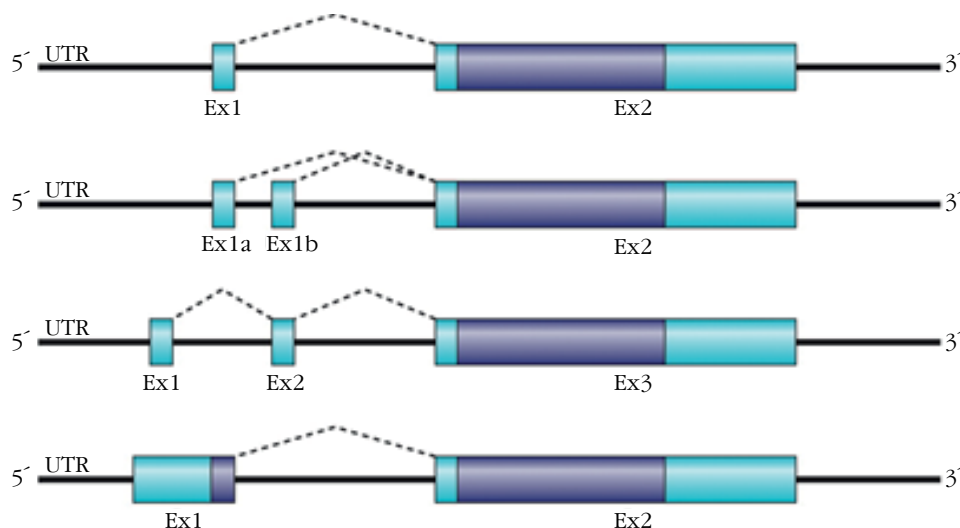


Рисунок 3. Особенности структуры генов коннексинов [11]: гены коннексинов имеют сходную структуру и чаще состоят из 1-2 экзонов; обычно все кодирующие последовательности (показано темно-синим цветом) являются непрерывными в экзоне 2 или 3. Однако некоторые гены коннексинов, например ген *Cx36*, имеет кодирующие последовательности в двух отдельных экзонах (нижняя панель). Некоторые экзоны генов коннексинов транскрибируются в качестве альтернативы разными промоутерами в различных тканях (вторая панель сверху). Другие имеют разные экзоны, обеспечивающие альтернативный сплайсинг, в результате чего образуются разные транскрипты (третья панель сверху).

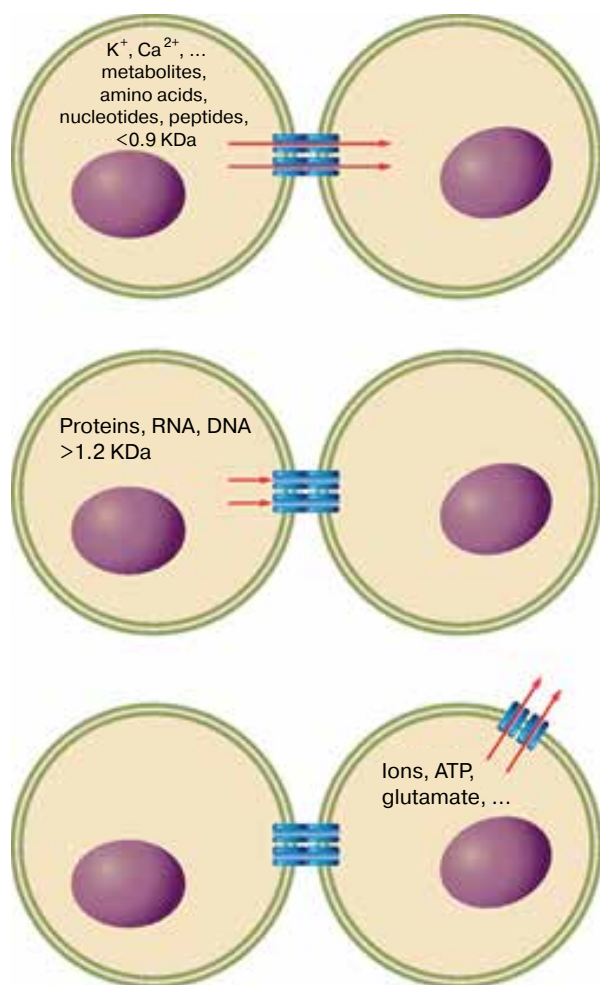


Рисунок 4. Функции коннексинов [11]: Коннексиновые клеточно-клеточные каналы и «геми-каналы» являются проницаемыми для ионов и небольших молекул. Вверху показаны межклеточные каналы, пронизанные множеством токопроводящих ионов и цитозольных молекул размером до 900 дальтон. Посередине: коннексиновые каналы, однако, не позволяют переносить из одной клетки в другую макромолекулы, такие как белки и нуклеиновые кислоты. Внизу: коннексиновые «геми-каналы» позволяют выход цитозольных ионов и сигнальных молекул в межклеточное пространство.

леционные мутации гена *EFHC1* были идентифицированы в шести отдельных когортах, в т.ч.: у 20% больных первой когорты, состоящей 30 испанских семей из Калифорнии и Мексики. У 9% больных второй когорты, представленной 44 случаями из Мексики и Гондураса, мутации были найдены в трех семьях, двух одиночных случаях и одном спорадическом случае с мутацией *de novo*. В третьей когорте из 67 семей с ЮМЭ из Японии, только в 3% случаев идентифицирована миссенс-мутация в транскрипте А и делеция в промоторной области 5'UTR гена *EFHC1* [54]. В четвертой когорте из 27 семей с ЮМЭ из Италии идентифицированы миссенс-мутации гена *EFHC1* (*R353W*, *F229L*, *545 G>A*) [8]. Пятая когорта состояла из 54 семей с ЮМЭ из Штата Теннесси (США), была

найдена только одна мутация в локусе *R221H* [50]. В шестой когорте ген *EFHC1* был использован в качестве зонда, чтобы определить, как широко распространен его фенотип у 61 пациента из Австрии с различными формами ИГЭ и у 372 пациентов с височной эпилепсией. Обнаружено три новых гетерозиготных миссенс-мутации (*I174V*, *C259Y*, *A394S*) и один, возможно, патогенный, ОНП *2014T>C*. Мутация *I174V* была также выявлена у одного из 372 обследованных больных с височной эпилепсией. Авторы пришли к выводу, что мутации в гене *EFHC1* могут лежать в основе различных эпилептических синдромов [70]. Таким образом, мутации в гене *myoclonin1/EFHC1* относительно более распространены среди испаноязычного населения с ЮМЭ из Калифорнии, Мексики, Гондураса, а также у европейцев из Италии и Австрии. Такие мутации редки в Японии и Теннесси (США). Мутации в гене *myoclonin/EFHC1* также могут лежать в основе развития ЮАЭ и семейной височной эпилепсии.

Локус ЕJM2

Ген *CHRNA4*

Ген *CHRNA4* обеспечивает функции одной части большого белка, называемого никотиновый рецептор ацетилхолина нейронов, который состоит из комбинации пяти субъединиц, включая две альфа (α) и три бета (β) субъединицы (см. рис. 2). В головном мозге рецептор обычно состоит из двух α -субъединиц и трех β -субъединиц. Ген *CHRNA4* кодирует α -субъединицу. Исследование гена *CHRNA4* продемонстрировало ассоциацию четырех ОНП в гене *CHRNA4* у польских детей и молодых пациентов с ЮМЭ. В исследование были включены 92 пациента с ЮМЭ и 222 здоровых волонтера. В каждой группе частоты ОНП *c.555C>T*, *c.594C>T*, *1674C>T* и *1674A>G* гена *CHRNA4* были определены с помощью ПЦР-ПДРФ анализа. Была засвидетельствована связь между ОНП *1674C>T* и ЮМЭ. Для других ОНП ассоциаций с ЮМЭ не найдено. Полиморфизм *1674C>T* может быть фактором предрасположенности к развитию эпилепсии, поскольку его частота выше у пациентов с ЮМЭ, так и быть одним из генов-кандидатов для этого эпилептического синдрома [65]. В целом, частота встречаемости аллеля Т выше и в локусе *c.594C>T* среди пациентов с ИГЭ (0,085) по сравнению со здоровыми индивидуумами (0,027) [69], однако В. Chioza и соавт. (2000) в исследовании на примере 182 европейцев с ИГЭ (ЮМЭ, ЮАЭ и ДАЭ) и 178 здоровых добровольцев не показали ассоциации полиморфизма *594C>T* с развитием эпилепсии [14].

Ген *Cx-36*

Коннексины являются интегральными мембранными белками, кодируемые семейством, включающим у человека, по крайней мере, 20 генов, которые образуют субъединицы щелевых контактов каналов (см. рис. 3). Щелевые контакты позволяют прохожде-

нию ионов, вторичных мессенджеров и малых метаболитов от клетки к клетке, и служат структурной основой электрического синапса (см. рис. 4). Несколько исследований указывают на актуальность опосредованной связи щелевых контактов в синхронной деятельности нейронных популяций и гамма-колебаний, которые, как считается, лежат в основе ряда когнитивных процессов. В 2004 г. S. Mas и соавт. расшифровали ген *Cx-36* на хромосоме 15q14 (см. рис. 9) у 29 больных с ЮМЭ в семьях из Соединенного Королевства Великобритании и Швеции и не обнаружили мутаций, ассоциированных с развитием эпилепсии. Напротив, исследование случай-контроль обнаружило клинически значимую ассоциацию ОНП *588C>T* в пределах 2 экзона гена *Cx-36* с развитием ЮМЭ ($p=0,03$) [53]. Hempelmann A. и соавт. повторно показали ассоциацию ОНП *588C>T* (*dbSNP: rs3743123, S196S*) в гене *Cx-36*, обследовав 247 немецких пациентов с ЮМЭ и 621 здоровых волонтеров. Авторы наблюдали увеличение удельного веса гомозигот (13,4%) у больных с ЮМЭ по сравнению с контрольной группой (8,7%). Это свидетельствует о том, что рассматриваемый аллель *588T* повышает риск ЮМЭ в гомозиготном состоянии при аутосомно-рецессивном типе наследования. Предполагается, что ряд ОНП (гена *BRD2* на хромосоме 6p21.3, гена *Cx-36* на хромосоме 15q14 и гена *ME2* на хромосоме 18) взаимодействуют как малые эпилептические гены в гомозиготном состоянии, но наследование одного из них недостаточно, чтобы стать причиной развития того или иного фенотипа ЮМЭ [36].

Локус EJM3, ген *BRD2*

В 2003 г. D. K. Pal и соавт. показали, что в гене *BRD2* (bromodomain-containing protein 2, англ.; *Ring3*) на хромосоме 6p21.3 могут быть локализованы аллели восприимчивости к развитию ЮМЭ с аутосомно-рецессивным типом наследования в семьях из Нью-Йорка (отношение шансов 6,5), в т.ч. показана роль ОНП в промоторной области гена *BRD2* — сходный вариант гаплотипа выявлен более чем в 50% случаев у пробандов из различных семей [60], в связи с чем с настоящее время можно думать об аутосомно-доминантном типе наследования мутаций гена *BRD2* у больных с ЮМЭ [19]. Роль гена *BRD2* до настоящего времени не уточнена, но на животной модели показано, что гомозиготное носительство мутаций приводит к нарушению формирования невральнй трубки и головного мозга на ранних стадиях эмбриогенеза (см. рис. 5), а гетерозиготное носительство значительно повышает риск эпилептогенеза, что убедительно продемонстрировано на животной модели со стимуляцией пентилентетразолом (см. рис. 6) [33] и флуротилом [59] при нормальном развитии головного мозга, хотя последний тезис в настоящее время подвергается сомнению, поскольку в последние годы в ряде исследований показано, что у гете-

розиготных носителей мутации гена *BRD2* отмечается аномальное развитие фронтальной коры с 50% снижением числа парвальбумин-иммунодепозитных интернейронов [61]. Кроме того, при посмертном исследовании мозга людей с ИГЭ [55] и при прижизненном нейрорадиологическом исследовании с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) мозга людей с ЮМЭ показано, что при рассматриваемом генотипе отмечается и дефицит ГАМК-ергических нейронов [63]. Микроструктурные изменения головного мозга и дефицит ингибиторных нейронов при гетерозиготных мутациях гена

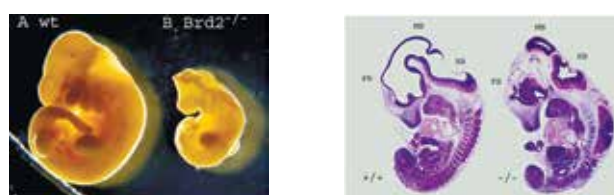


Рисунок 5. Роль гена *BRD2* в развитии головного мозга [68]: а) Фотография эмбриона мыши дикого типа (wild-type, WT, слева) и ноккаутной мыши (*Brd2*^{-/-}, справа) на 9,5-й день эмбрионального развития: мутантный эмбрион уменьшен в размерах, отмечается нарушение формирования невральнй трубки; б) Сагитальный срез эмбрионов дикого типа (+/+) и ноккаутного эмбриона (-/-): отмечается нормальное развитие сердца, легких, желудочно-кишечного тракта, но у мутантного эмбриона обращает на себя внимание абберантное развитие головного мозга: FB – forebrain; MB – midbrain; HB – hindbrain.

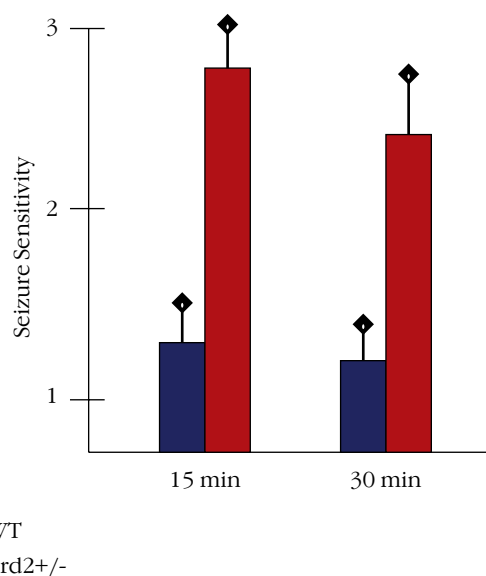


Рисунок 6. Чувствительность к судорогам при стимуляции пентилентетразолом у мышей дикого типа (wild-type – WP) и гетерозиготных (*Brd2*^{+/-}) мышей [33]: шкала выраженности судорог от 0 до 3 баллов, 1 – легкий тремор, 2 – умеренные судороги, 3 – выраженные судороги.

BRD2 могут быть обусловлены аномальной миграцией или ранним апоптозом этих нейронов, что впоследствии приводит к развитию ЮМЭ как единственная причина или при наличии и других мутаций генов, ответственных за развитие данного фенотипа эпилепсии. В частности, в этом качестве рассматриваются мутации гена альфа-1 субъединицы натриевых каналов — *SCN1A* [61].

В 2006 г. S. Lorenz и соавт. исследовали роль ОНП гена *BRD2* в предрасположенности к фотопароксиз-

мальному ответу на ЭЭГ у пробандов с ЮМЭ/ИГЭ в семьях из Германии. В исследовании участвовали 187 больных с ЮМЭ/ИГЭ с фотопароксизмальной реакцией немецкого происхождения и 666 здоровых лиц. В исследовании генотипа каждого участника были оценены 7 ОНП и один динуклеотидный полиморфизм, охватывающий последовательность геномной части *BRD2*. Статистически значимая аллельная и гаплотипическая ассоциации были найдены между фотопароксизмальной реакцией и шестью

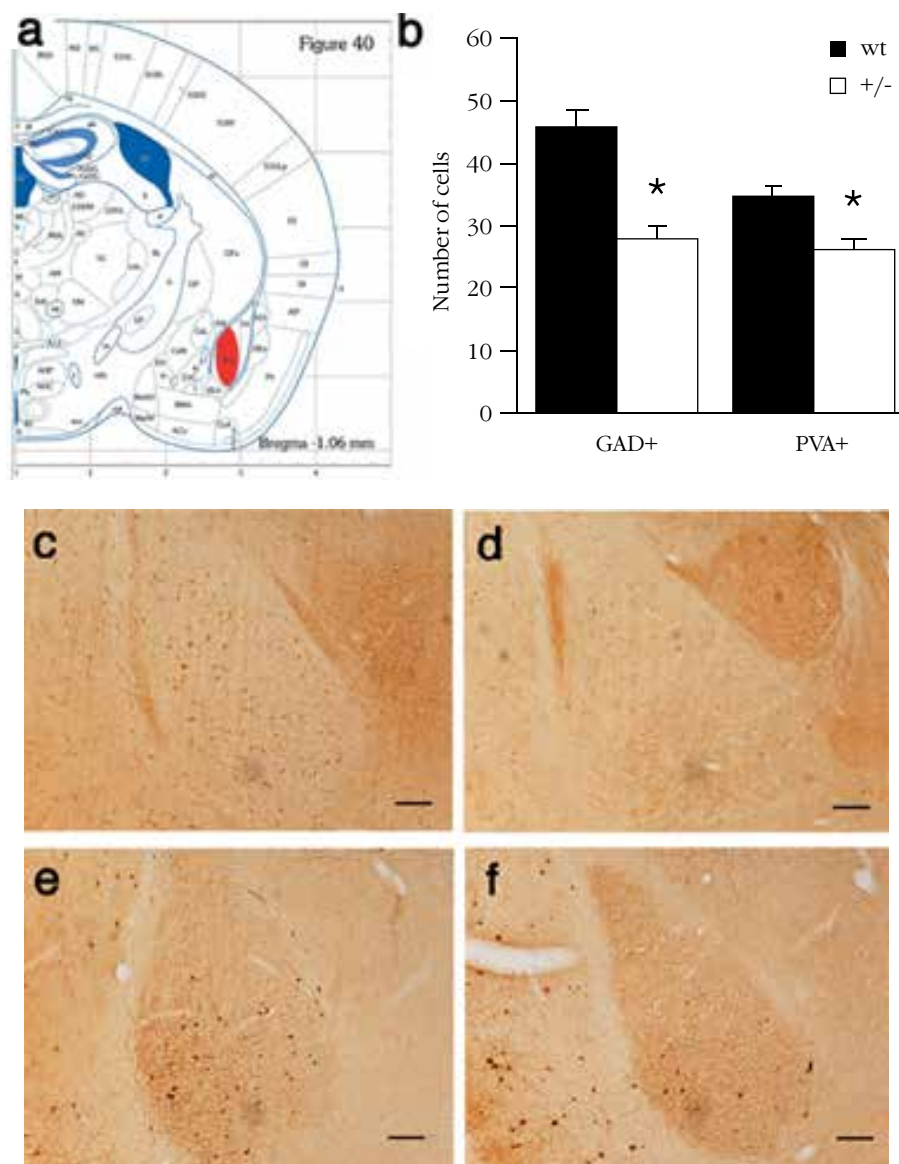


Рисунок 7. Уровень GAD67 и парвальбумин-иммунодепозитных нейронов базолатеральной амигдалы у ноккаутных мышей (*Brd2*^{+/-}) и мышей дикого типа (wild type – wt) из одного помета [13]: а – показана область базолатеральной амигдалы (красный цвет); б – число GAD67-иммунопозитивных клеток и парвальбумин-иммунопозитивных клеток, которое статистически значимо ниже у ноккаутных (**p* < 0,05); в – микрофотография базолатеральной амигдалы у дикого типа самок с нормальным количеством GAD67-иммунопозитивных клеток; д – микрофотография базолатеральной амигдалы у ноккаутных (*Brd2*^{+/-}) самок, обратите внимание, что число темно-окрашенных клеток очень низкое по сравнению с таковым у самок дикого типа (снижение числа GAD67-иммунопозитивных клеток); е – микрофотография базолатеральной амигдалы у самок дикого типа с нормальным содержанием парвальбумин-иммунопозитивных клеток; ф – микрофотография базолатеральной амигдалы у ноккаутных самок (*Brd2*^{+/-}), число темно-окрашенных парвальбумин-иммунопозитивных клеток очень низкое по сравнению с таковым у самок дикого типа.

ОНП гена *BRD2*. С учетом сильной нейробиологической ассоциации ЮМЭ и фотопароксизмальной реакции результаты исследования подтверждают то, что они имеют общие epileptогенные пути, для которых *BRD2* мог бы быть основным геном предрасположенности [49].

В 2014 г. Т. Chachua и соавт. (2014) на животной модели ЮМЭ показана роль гетерозиготного носительства мутации гена *BRD2* в развитии тревожности и агрессивности, но статистически значимые различия с группой контроля наблюдались только у самок по сравнению с самцами. По данным иммуногистохимического исследования аутопсийного материала гетерозиготных мышей, показано снижение уровня GAD67 (глутаматдекарбоксилаза) и PVA (парвальбумин)-иммунодепозитных нейронов в базолатеральной амигдале (см. рис. 7). В то же время, когнитивных нарушений у самок и самцов не было выявлено. Авторы считают, что этот феномен может быть полезен для нашего понимания нарушений эмоционально-волевой сферы у пациентов при разных фенотипах ЮМЭ [13].

Локус *EJM4*

В 2007 г. А. Кароог и соавт. сообщили об идентификации нового локуса эпилепсии на хромосоме 5q12-q14 в семье с аутосомно-доминантной формой ЮМЭ из южной Индии. Показана роль микросателлитных маркеров *D5S641* и *D5S459* в локусе 5q14. Центромерная и теломерная хромосомные границы очага были определены как *D5S624* и *D5S428* соот-

ветственно. Локус 5q12-q14 охватывает около 25 мегабаз геномной области и имеет несколько генов-кандидатов. Ведется дальнейшая работа над поиском мутаций в данном локусе и генов, ответственных за формирование эпилепсии [44].

Локус *EJM5*, ген *GABRA1*

GABRA1 — ген, который кодирует альфа1 ($\alpha 1$) субъединицу рецептора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), основного тормозного нейромедиатора в головном мозге человека, которая действует на ГАМК-А рецепторы, являющиеся «воротами» лигандов хлорных каналов [74]. Впервые мутация гена *GABRA1* была идентифицирована в одной семье из Франции, но в 2002 г. обнаружена у членов большой французской семьи с ЮМЭ из Канады [15,16]. В последние годы роль мутаций гена *GABRA1* убедительно показана при развитии различных клинических форм идиопатических эпилепсий, включая ЮМЭ (см. рис. 8) [21,38,51]. Аутосомно-доминантные мутации *S326fs328X* и *A322D* гена *GABRA1* ассоциированы с абсансными эпилепсиями и ЮМЭ, соответственно [9]. Так, М. J. Gallagher и соавт. (2004) [29] и L. Ding и соавт. (2010) показали ассоциацию мутации *A322D* с развитием аутосомно-доминантной ЮМЭ у европейцев [24], хотя ранее А. Кароог и соавт. (2003) не нашли этой мутации у пациентов с ЮМЭ из Индии [43]. Можно предполагать, что частота встречаемости локуса *EJM5* имеет этнические и географические различия.

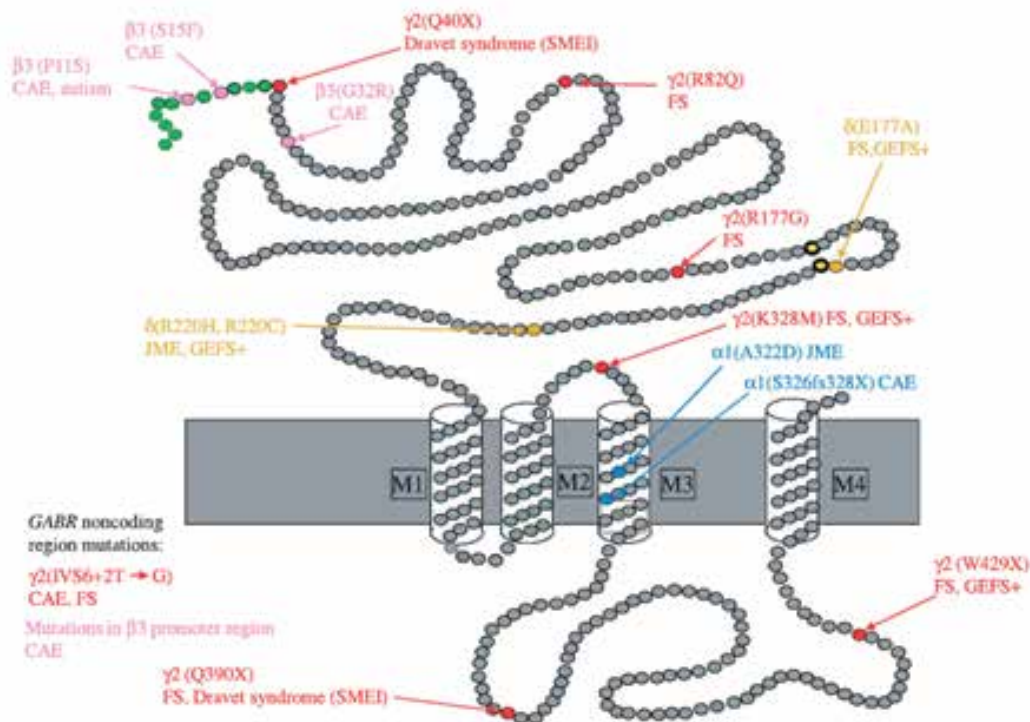


Рисунок 8. Мутации генов, кодирующих субъединицы рецептора гамма-аминомасляной кислоты, ответственные за различные эпилептические синдромы: на рисунке представлен ГАМК_A рецептор, включая субъединицы $\alpha 1$ (голубой цвет), $\beta 3$ (розовый цвет), $\gamma 2$ (красный цвет) и δ (желтый цвет) [51].

Локус *EJM6*, ген *CACNB4*

Ген *CACNB4* принадлежит к семейству генов, которые обеспечивают функции вольтаж-зависимых кальциевых каналов (voltage-gated calcium channels — VGCC, англ.), транспортирующих заряженные ионы кальция в клетки и играющие ключевую роль в способности клеток генерировать и передавать электрические сигналы. Ионы кальция участвуют в различных клеточных функциях, в т.ч. в межклеточной связи, сокращении мышц, и регулировании определенных генов. Каждый кальциевый канал состоит из большой альфа-1 ($\alpha 1$) субъединицы, которая образует отверстие (пору), обеспечивающее интрацеллюлярный транспорт ионов кальция и нескольких меньших субъединиц, которые регулируют активность канала и взаимодействуют с различными белками внутри и вне клетки. Ген *CACNB4* кодирует бета-4 ($\beta 4$) субъединицы кальциевого канала, которые преимущественно экспрессируются в нейронах больших полушарий головного мозга и мозжечке. В головном мозге кальциевые каналы играют важную роль в коммуникации между нервными клетками, помогают контролировать высвобождение возбуждающих и тормозных нейротрансмиттеров, участвуют в выживании нейронов и способности этих клеток меняться и адаптироваться с течением времени (процессы пластичности в онтогенезе). Предполагалось, что мутации в гене *CACNB4* ассоциированы с повышенным риском развития ИГЭ [12,28], но исследование A. Escayg и соавт. (2000) не продемонстрировало такой ассоциации в подавляющем

большинстве больных с ЮМЭ. В то же время у одного пациента с ЮМЭ из Германии выявлена мутация в гене *CACNB4* [25]. В 2012 г. Tadmouri A. и соавт. на клеточной модели нейронов гиппокампальной зубчатой извилины мышей продемонстрировали роль $\beta 4$ — субъединицы кальциевых каналов в развитии эпилепсии и представили схематическую модель новых сигнальных путей, лежащих в основе эпилептогенеза (см. рис. 14) [71]. Однако в 2014 г. S. Etemad и соавт. на животной модели (мыши) и клеточной модели (нейроны гиппокампа и мозжечка) не нашли статистически значимых отличий в функционировании $\beta 4$ — субъединицы кальциевых каналов при мутациях гена *CACNB4* [26]. Таким образом, вопрос о роли гена *CACNB4* в патогенезе ЮМЭ в настоящее время остается открытым.

Локус *EJM7*, ген *GABRD*

Ген *GABRD* кодирует дельта-субъединицы ГАМК-рецептора, являющегося воротами лиганд хлорных каналов. В 2004 г. L. M. Dibbens и соавт. сообщили, что ОНП в гене *GABRD* на хромосоме 1p36.33 могут быть рассмотрены в качестве модели полигенного наследования эпилепсии у людей. Авторы выявили замену аминокислот *Glu177Ala* в протеине белка рецептора ГАМК, обусловленную ОНП в гене *GABRD*. Показано, что гетерозиготное носительство данной минорной замены ассоциировано с развитием ИГЭ с фебрильными приступами, а мажорная замена *Arg220His* широко распространена в популяции. Рецепторы, содержащие замены *Glu177Ala* или

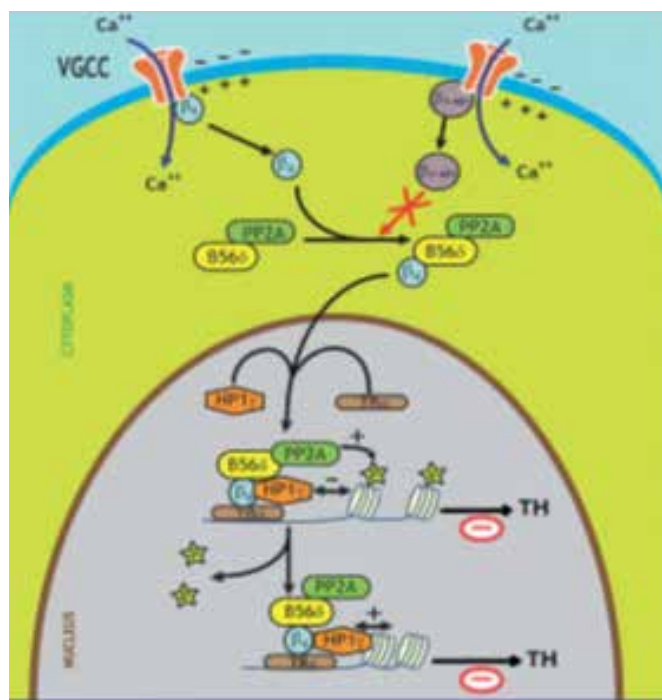


Рисунок 9. Схематическое представление новых сигнальных путей, лежащих в основе эпилептогенеза, обусловленных нарушением функции $\beta 4$ – субъединицы вольтаж-зависимых кальциевых каналов (VGCC) [71].

Arg220His, снижают амплитуду ионного тока ГАМК-рецепторов, что может быть связано с повышенной возбудимостью нейронов. Результаты исследования свидетельствуют о том, что нарушение тормозных процессов в ЦНС может внести свой вклад в развитие ИГЭ [23]. В то же время K. R. Lenzen и соавт. (2005) не нашли ассоциации между носительством замены *Arg220His* и развитием ЮМЭ среди 562 пациентов из германских семей и 664 здоровых добровольцев [48].

Локус *EJM8*, ген *CLCN2*

Мутации гена *CLCN2*, кодирующего хлорный канал 2-го типа, идентифицированы у больных с ЮМЭ в одной немецкой семье, и у больных с другими формами ИГЭ в двух немецких семьях [35]. Мутации в гене *CLCN2* также были обнаружены в одиночных семьях из Брюсселя (Бельгия) [17].

Локус *EJM9*

При анализе генома у больных членом трех поколений индийской семьи с ЮМЭ R. Ratnapriya и соавт. (2010) определили локус на хромосоме 2q33 протяженностью 24 мегабазы, который был ассоциирован с развитием эпилепсии. В то же время в этих семьях не обнаружены мутации в функциональных генах-кандидатах *SLC4A3*, *SLC23A3*, *SLC11A1* и *KCNE4* [63].

Другие локусы и гены-кандидаты

В настоящее время активно ведутся исследования по выявлению других локусов и генов, принимающих участие в патогенезе ИГЭ и ЮМЭ в частности. Так, в Бразилии исследовали связь полиморфизма *rs211037* гена *GABRG2* (MIM 611277), расположенного на хромосоме 5q34, с развитием ЮМЭ, но не выявили значительных отличий генотипа и частот аллелей для данного полиморфизма гена *GABRG2* между группами пациентов с ЮМЭ и здоровыми добровольцами [30]. В России проведены исследования полиморфных локусов *D5S422* и *D5S402*, сцепленных с геном *GABRG2*, и анализ полиморфизма генов *GABRG2* (*588C>T*), *GRIK1* (*522A>C*, *STR*), кодирующего R5-субъединицу штатного рецептора глутамата, у больных с ИГЭ и здоровых доноров из Башкортостана. Была выявлена ассоциация гомозиготного генотипа CC полиморфизма *588C>T* гена *GABRG2*, аллеля 1 (107п.н.) и генотипа 1/4 (107/119 п.н.) *STR*-полиморфизма гена *GRIK1* с развитием ИГЭ [5].

Исследования ОНП *rs1799963* гена *PROTHROMBIN* (MIM 176930) на хромосоме 11p11.2, а также ОНП *rs2304672* гена *PER2* (MIM 603426) на хромосоме 2q37.3, *rs1801260* гена *CLOCK* (MIM 601851) на 4q12 и *rs57875989* гена *PER3* (MIM 603427) не выявили связи с ЮМЭ у бразильских пациентов [10,66]. Изучение пяти ОНП (*rs937039*, *rs2499697*, *rs745501*, *rs2451334*, *rs2029461*) гена *GRM4* (MIM 604100) на хромосоме 6p21.31 не выявило ассоциации с ЮМЭ у пациентов из Индии [62]. Исследование L. Mumoli

и соавт. не подтвердило патогенетическую роль мутаций гена *CSTB* (MIM 254800) на хромосоме 21q22.3 у пациентов в семьях с ЮМЭ из Италии [57]. По данным N. Jingami и соавт. (2014), в исследовании ассоциации гена *SCN1A* (MIM 182389) на хромосоме 2q-24 у больных членов семьи с ЮМЭ из Японии была выявлена новая мутация *c.3250A>T* (*S1084C*). Авторы полагают, что данная мутация, вероятно, связана с атипичной картиной ЮМЭ, протекающей с фебрильными приступами и фармакорезистентностью, и предрасполагает к возникновению фебрильных приступов при ИГЭ [42].

Кароог А. и соавт. выявили новый локус на хромосоме 3q13.3-Q21 с помощью анализа сцепления у больных с ИГЭ из Индии. В этом участке выделен ген *CASR* (MIM 601199), миссенс-мутации (*Glu354Ala*, *Ile686Val*, *Ala988Val* и *Ala988Gly*) этого гена наблюдались в пяти пациентах с ИГЭ, что указывает на возможность участия гена в патогенезе эпилептических расстройств, включая ЮМЭ [45]. В исследовании гена *CPA6* (MIM 614418), расположенного на хромосоме 8q13.2 у больных с ИГЭ из Швейцарии и Франции, были выявлены новые миссенс-мутации (*Arg36His* и *Asn271Ser*) в гетерозиготном состоянии в сочетании с мутациями в гене *EFHC1*, которые, предположительно, могут быть ответственными за начало заболевания эпилепсией, включая ЮМЭ, и за возникновение судорог в целом [67]. В США, при исследовании пациентов с ИГЭ был выявлен ген *ME2* (MIM 154270) на хромосоме 18q21.2 и 9 ОНП (*rs674351*, *rs584087*, *rs585344*, *rs608781*, *rs642698*, *rs674210*, *rs645088*, *rs649224* и *rs654136*), которые в гомозиготном состоянии увеличивают риск возникновения ИГЭ [31].

Молекулярно-генетические исследования ЮМЭ продолжаются, изучается роль различных генов в различных популяциях и этнических группах, но вопрос о генетике ЮМЭ в настоящее время далек от разрешения.

Заключение

В целом сложные молекулярные исследования показывают, что большинство ИГЭ полигенны и пока нет доказательств того, что один ген определяет значительный или среднезначительный риск развития эпилепсии [1]. Следует признать, что ЮМЭ является генетически и фенотипически гетерогенным синдромом. Высокий риск наследования ЮМЭ — около 50-60% семей имеют членов 1-2-й степени родства, страдающих эпилепсией. Наследование ЮМЭ различно, хотя есть некоторые подтипы, которые имеют менделевский (чаще — аутосомно-доминантный или реже — аутосомно-рецессивный) тип наследования. Для наследования ЮМЭ характерна неполная пенетрантность (степень проявления гена в признаке), то есть некоторые люди, которые наследуют мутацию или мутации генов, ответственных за развитие ЮМЭ, не имеют клинической картины заболевания.

Тем не менее, дети этих людей могут наследовать мутации от своих родителей и иметь клинически очевидное заболевание. Несмотря на сходство клинической картины, фенотип ЮМЭ может отличаться среди родственников, даже в случае однояйцевых близнецов (при наследовании одной и той же мутации в одном и том же локусе), среди которых один близнец может иметь миоклонии и ГСП, а другой — только типичные абсансы [46].

В основном ЮМЭ вызывают мутации в генах, которые кодируют ионные каналы или их вспомогательные подразделения. Вовлеченные в этот процесс каналы принадлежат или к классу потенциал-зависимых ионных каналов, важных для генерации действия — потенциала и контроля, или к классу лиганд-зависимых ионных каналов, в основном участвующих в передаче возбуждения по химическим и электрическим синапсам. Кроме того, выявлены мутации в других генах, которые не кодируют ионные каналы, — продемонстрировано, что не все фенотипы ЮМЭ вызываются нарушением функционирования ионных каналов. Принадлежность к той или иной этнической группе играет большую роль в предрасположенности к различным подтипам ЮМЭ (например, мутация гена *GABRA1*, являющаяся причиной ЮМЭ в изолятах у канадцев французского происхождения, не найдена у канадцев смешанного европейского и индейского происхождения в пределах одной страны). Хотя количество данных о важном генетическом влиянии на предрасположенность к развитию ЮМЭ все время увеличивается, для большинства больных специфический генетический риск еще только предстоит выявить и уточнить. Определение генов, влияющих на развитие ЮМЭ, очень перспективно для будущих исследований и клинической

практики — оно может помочь раннему выявлению предрасположенных к рассматриваемому заболеванию людей, раннему началу лечения и, возможно, профилактике этого недуга у некоторых лиц. Это еще и первый шаг в исследовании действия генов предрасположенности к ЮМЭ, ведущий к лучшему пониманию патогенеза и разработке новых стратегий лечения и профилактики.

В настоящее время достигнуто значительное продвижение в изучении генетики эпилепсии, но приоритет молекулярно-генетических исследований принадлежит зарубежным ученым. В последние годы в России на фоне улучшения лабораторной базы крупных лечебных и научно-исследовательских учреждений, занимающихся диагностикой и лечением эпилепсии, отмечается увеличение числа генетических исследований в этой области. В дальнейшем, уточнение генов, которые определяют или увеличивают риск развития эпилепсии, несомненно, будет иметь глобальное практическое и научное значение. С практической точки зрения, обнаружение мутации, вызвавшей развитие заболевания, позволяет избежать дальнейших дорогостоящих диагностических процедур, иногда более точно прогнозировать фенотип и течение эпилепсии, оптимизировать терапию и улучшить качество медико-генетического консультирования при решении вопросов планирования семьи и деторождения. С научной точки зрения, исследование последствий уже известных мутаций (и их влияния на развитие мозга ребенка) позволяет уточнить основные процессы эпилептогенеза. Возможно, эта информация в будущем послужит для разработки новых способов лечения — так называемой таргетной (целевой) терапии эпилепсии, с использованием дефектных протеинов в качестве фармакологических мишеней [1].

Литература:

- Белоусова Е. Д. Генетика эпилепсии: зачем и как обследовать детей с эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; 6 (S1): 4-8.
- Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: рук. для врачей. М. 2010.
- Мухин К. Ю., Петрухин А. С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М., 2000.
- Нордли Д. Р. Идиопатические генерализованные эпилепсии, официально признанные международной противозаболевающей лигой. Международный неврологический журнал. 2008; 5: 121-135.
- Фаттахова А. Х., Карунас А. С., Булатова Г. Р. и др. Молекулярно-генетическое исследование идиопатической генерализованной эпилепсии в республике Башкортостан. Медицинская генетика. 2005; 4 (11): 528-531.
- Шнайдер Н. А., Павлова О. М., Садыкова А. В., Шаравин Л. К. Роль клинко-генетического анализа и амбулаторного мониторинга ЭЭГ в ранней диагностике абсансных форм эпилепсии. Вестник Клинической больницы №51. 2008; 3 (3): 21-28.
- Шнайдер Н. А., Шаповалова Е. А., Дмитренко Д. В. и др. Эпидемиология детской эпилепсии. Сибирское медицинское обозрение. 2012; 74 (2): 44-50.
- Annesi F., Gambardella A., Michelucci R. et al. Mutational analysis of EFHC1 gene in Italian families with juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsia. 2007; 48 (9): 1686-1690.
- Araim F. M., Boyd K. L., Gallagher M. J. Decreased viability and absence-like epilepsy in mice lacking or deficient in the GABAA receptor $\alpha 1$ subunit. Epilepsia. 2012; 53 (8): 161-165.
- Born J. P., Santos B. P., Secolin R. et al. Lack of association between the prothrombin rs1799963 polymorphism and juvenile myoclonic epilepsy. Arq Neuropsiquiatr. 2015; 73 (4): 289-292.
- Bosco D., Haefliger J.-A., Meda P. Connexins: Key Mediators of Endocrine Function. Physiological Reviews. 2011; 91 (4): 1393-1445.
- Burgess D. L., Jones J. M., Meisler M. H., Noebels J. L. Mutation of the Ca^{2+} channel beta subunit gene *Cchb4* is associated with ataxia and seizures in the lethargic (lh) mouse. Cell. 1997; 88: 385-392.
- Chachua T., Goletiani C., Maglakelidze G. et al. Sex-specific behavioral traits in the Brd2 mouse model of juvenile myoclonic epilepsy. Genes Brain Behav. 2014; 13 (7): 702-712.
- Chioza B., Goodwin H., Blower J. et al. Failure to replicate association between the gene for the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit (CHRNA4) and IGE. Am J Med Genet. 2000; 96: 814-816.
- Cossette P., Liu L., Brisebois K. et al. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. Nat Genet. 2002; 31: 184-189.
- Cossette P., Lortie A., Vanasse M. et al. Autosomal dominant juvenile myoclonic epilepsy and GABRA1 In: Advances in Neurology Vol. 95. Myoclonic Epilepsies. Philadelphia. 2005; 255-264.

17. D'Agostino D., Bertelli M., Gallo S. et al. Mutations and polymorphisms of the *CLCN2* gene in idiopathic epilepsy. *Neurology*. 2004; 63: 1500-1502.
18. Dani J. A., Balfour D. J. K. Historical and current perspective on tobacco use and nicotine addiction. *Trends in Neuroscine*. 2011; 34 (7): 383-392.
19. de Kovel C. G., Pinto D., de Haan G. J. et al. Association analysis of *BRD2* (*RING3*) and epilepsy in a Dutch population. *Epilepsia*. 2007; 48 (11): 2191-2192.
20. Delgado-Escueta A. V., Greenberg D. A. et al. Mapping the gene for juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30: 8-18.
21. Delgado-Escueta A. V., Koeleman B. P., Bailey J. N. et al. The quest for juvenile myoclonic epilepsy genes. *Epilepsy Behav*. 2013; 28 (1): 52-57.
22. Delgado-Escueta A. V. Advances in genetics of juvenile myoclonic epilepsies. *Epilepsy Curr*. 2007; 7 (3): 61-67.
23. Dibbens L. M., Feng H. J., Richards M. C. et al. *GABRD* encoding a protein for extra- or perisynaptic GABA_A receptors is a susceptibility locus for generalized epilepsies. *Hum Mol Genet*. 2004; 13: 1315-1319.
24. Ding L., Feng H. J., Macdonald R. L. et al. GABA(A) receptor alpha1 subunit mutation A322D associated with autosomal dominant juvenile myoclonic epilepsy reduces the expression and alters the composition of wild type GABA(A) receptors. *J Biol Chem*. 2010; 285 (34): 26390-405.
25. Escayg A., DeWaard M., Lee D. D. et al. Coding and noncoding variation of the human calcium-channelB4-subunit gene *CACNB4* in patients with idiopathic generalized epilepsy and episodic ataxia. *Am J Hum Genet*. 2000; 66: 1531-1539.
26. Etemad S., Campiglio M., Obermair G. J., Flucher B. E. The juvenile myoclonic epilepsy mutant of the calcium channel $\beta(4)$ subunit displays normal nuclear targeting in nerve and muscle cells. *Channels (Austin)*. 2014; 8 (4): 334-343.
27. Fletcher C. F., Lutz C. M., O'Sullivan T. N. et al. Absence epilepsy in tottering mutant mice is associated with calcium channel defects. *Cell*. 1996; 87: 607-617.
28. *GABRA1* gamma-aminobutyric acid type A receptor alpha1 subunit [*Homo sapiens* (human)]. [Internet] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2554> (Avaible at: 28.09.2015).
29. Gallagher M. J., Song L., Arain F., Macdonald R. L. The juvenile myoclonic epilepsy GABA(A) receptor alpha1 subunit mutation A322D produces asymmetrical, subunit position-dependent reduction of heterozygous receptor currents and alpha1 subunit protein expression. *J Neurosci*. 2004; 24 (24): 5570-5578.
30. Gitai L. L., de Almeida D. H., Born J. P. et al. Lack of association between *rs211037* of the *GABRG2* gene and juvenile myoclonic epilepsy in Brazilian population. *Neurol India*. 2012; 60 (6): 585-588.
31. Greenberg D. A., Cayanis E., Strug L. et al. Malic enzyme 2 may underliesusceptibility to adolescent-onset idiopathic generalized epilepsy. *Am J Hum Genet*. 2005; 76: 139-146.
32. Greenberg D. A., Delgado-Escueta A. V., Maldonado H. M., Widelitz H. Segregation analysis of juvenile myoclonic epilepsy. *Genet Epidemiol*. 1988; 5: 81-94.
33. Greenberg D. A., Shang E., Luo J. et al. Knockout mouse data support *BRD2* as a gene for Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Epilepsia*. 2007.
34. Grisar T., Lakaye B., de Nijs L. et al. Myoclonin1/EFHC1 in cell division, neuroblast migration, synapse/dendrite formation in juvenile myoclonic epilepsy Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US). 2012.
35. Haug K., Warnstedt M., Alekov A. K. et al. Mutations in *CLCN2* encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nat Genet*. 2003; 33: 527-532.
36. Hempelmann A., Heils A., Sander T. Confirmatory evidence for an association of the connexin-36 gene with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res*. 2006; 71: 223-228.
37. Herpin T. H. Des ascres incomplets de l'epilepsie. *J Balliere et Fils*. 1867.
38. Hirose S. Mutant GABA(A) receptor subunits in genetic (idiopathic) epilepsy. *Prog Brain Res*. 2014; 213: 55-85.
39. Janz D., Christian W. Impulsive petit mal. *Deutsche Leitschrift f Nervenheilkunde*. 1957; 176: 346-386.
40. Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). *Acta Neurol Scand*. 1985; 52: 449-459.
41. Janz D. Juvenile myoclonic epilepsy. *Cleve Clin J Med*. 1989; 56: 23-33.
42. Jingami N., Matsumoto R., Ito H. et al. A novel *SCN1A* mutation in a cytoplasmic loop in intractable juvenile myoclonic epilepsy without febrile seizures. *Epileptic Disord*. 2014; 16 (2): 227-231.
43. Kapoor A., Vijai J., Ravishankar H. M. et al. Absence of *GABRA1 Ala322Asp* mutation in juvenile myoclonic epilepsy families from India. *J Genet*. 2003; 82 (1-2): 17-21.
44. Kapoor A., Ratnapriya R., Kuruttukulam G., Anand A. A novel genetic locus for juvenile myoclonic epilepsy at chromosome 5q12-q14. *Hum. Genet*. 2007; 121: 655-662.
45. Kapoor A., Satishchandra P., Ratnapriya R. et al. An idiopathic epilepsy syndrome linked to 3q13.3-q21 and missense mutations in the extracellular calcium sensing receptor gene. *Ann. Neurol*. 2008; 64: 158-167.
46. Kinirons P., Rabinowitz D., Gravel M. et al. Phenotypic concordance in 70 families with IGE-implications for genetic studies of epilepsy. *Epilepsy Res*. 2008; 82 (1): 21-28.
47. Koepf M. J., Hamandi K. Systems and Networks in Myoclonic Seizures and Epilepsies in Generalized Seizures: From Clinical Phenomenology to Underlying Systems and Networks. *Montrouge*. 2006; 163-182.
48. Lenzen K. P., Heils A., Lorenz S. et al. Association analysis of the Arg220His variation of the human gene encoding the GABA delta subunit with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res*. 2005; 65: 53-57.
49. Lorenz S., Taylor K. P., Gehrmann A. et al. Association of *BRD2* polymorphisms with photoparoxysmal response. *Neurosci Lett*. 2006; 400: 135-139.
50. Ma S., Blair M. A., Abou-Khalil B. et al. Mutations in the *GABRA1* and *EFHC1* genes are rarein familial juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res*. 2006; 71: 129-134.
51. Macdonald R. L., Kang J. Q., Gallagher M. J. Mutations in GABA_A receptor subunits associated with genetic epilepsies. *J Physiol*. 2010; 588 (11): 1861-1869.
52. Martínez-Juárez I. E., Alonso M. E., Medina M. T. et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain*. 2006; 129 (5): 1269-1280.
53. Mas C., Taske N., Deutsch S. et al. Association of theconnexin 36 gene with juvenile myoclonic epilepsy. *Am J Med Genet*. 2004; 41. doi:10.1136/jmg.2003.017954.
54. Medina M. T., Suzuki T., Alonso M. E. et al. Novel mutations in Myoclonin1/EFHC1 in sporadic and familial juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*. 2008; 70 (22 Pt 2): 2137-2144.
55. Meencke H. J., Janz D. Neuropathological findings in primary generalized epilepsy: a study of eight cases. *Epilepsia*. 1984; 25: 8-21.
56. Meencke H. J., Veith G. The relevance of slight migrational disturbances (microdysgenesis) to the etiology of the epilepsies. In: Delgado-Escueta AV, Wilson WA, Olsen RW, Porter RJ, editors. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies. Advances in Neurology. Philadelphia. 1999; 3 (79): 123-131.
57. Mumoli L., Tarantino P., Michelucci R. et al. Genetic Commission, Italian League Against Epilepsy. No evidence of a role for cystatin B gene in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2015; 56 (4): 40-43.
58. Online Mendelian Inheritance in Man. URL: <http://www.omim.org/> (дата обращения: 28.09.2015).
59. Pal D. K., Durner M., Klotz I. et al. Complex inheritance and parent-of-origin effect in juvenile myoclonic epilepsy. *Brain Dev*. 2006; 28: 92-98.
60. Pal D. K., Evgrafov O. V., Tabares P. et al. *BRD2* (*RING3*) is a probable major susceptibility gene for common juvenile myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet*. 2003; 73: 261-270.
61. Pal D. K., Greenberg D. A. Major susceptibility genes for common idiopathic epilepsies: *ELP4* in rolandic epilepsy and *BRD2* in juvenile myoclonic epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. Source. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
62. Parihar R., Mishra R., Singh S. K. et al. Association of the *GRM4* gene variants with juvenile myoclonic epilepsy in an Indian population. *J Genet*. 2014; 93 (1): 193-197.
63. Ratnapriya R., Vijai J., Kadandale J. S. et al. A locus for juvenile myoclonic epilepsy maps to 2q33-q36. *Hum. Genet*. 2010; 128: 123-130.
64. Roebeling R., Scheerer N., Uttner I. et al. Evaluation of cognition, structural, and

- functional MRI in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50: 2456-2465.
65. Rozycka A., Steinborn B., Trzeciak W. H. The 1674^{T>C} polymorphism of *CHRNA4* is associated with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2009; 18 (8): 601-603.
 66. Santos B., Marques T., Malta M. et al. *PER2 rs2304672*, *CLOCK rs1801260*, and *PER3 rs57875989* polymorphisms are not associated with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014; 36: 82-85.
 67. Sapio M. R., Vessaz M., Thomas P. et al. Novel carboxypeptidase *A6 (CPA6)* mutations identified in patients with juvenile myoclonic and generalized epilepsy. *PLoS One*. 2015; 10 (4): e0123180.
 68. Shang E., Wang X., Wen D. et al. Double bromodomain-containing gene *Brd2* is essential for embryonic development in mouse. *Dev Dyn*. 2009; 238: 908-917.
 69. Steinlein O., Sander T., Stoodt J. et al. Possible association of a silent polymorphism in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit alpha4 with common idiopathic generalized epilepsies. *Am J Med Genet*. 1997; 74: 445-449.
 70. Stogman E., Lichtner P., Baumgartner C. et al. Idiopathic generalized epilepsy phenotypes associated with different *EFHC1* mutations. *Neurology*. 2006; 67 (11): 2029-2031.
 71. Tadmouri A., Kiyonaka S., Barbado M. et al. *Cacnb4* directly couples electrical activity to gene expression, a process defective in juvenile epilepsy. *EMBO J*. 2012; 31: 3730-3744.
 72. Tan N. C., Mulley J. C., Berkovic S. F. Genetic association studies in epilepsy: The truth is out there. *Epilepsia*. 2004; 45: 1429-1442.
 73. Woermann F. G., Free S. L., Koepp M. J. et al. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Brain*. 1999; 122: 2101-2109.
 74. Wolf P., Yacubian E. M., Avanzini G. et al. Juvenile myoclonic epilepsy: A system disorder of the brain. *Epilepsy Res*. 2015; 114: 2-12.
- ## References:
1. Belousova E. D. Genetics of epilepsy: What for and how to examine children with epilepsy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014; 6 (1S): 4-8. (In Russian). DOI:10.14412/2074-2711-2014-1S-4-8.
 2. Karlov VA. Epilepsy in children and adults, women and men. Moscow. 2010. (In Russian).
 3. Mukhin K. Yu. Idiopathic forms of epilepsy: symptoms, diagnosis, treatment. Moscow. 2000; (In Russian).
 4. Nordli D. R. Idiopathic generalized epilepsies recognized by the International League Against Epilepsy. *International Neurological J*. 2008; 5: 121-135. (In Russian).
 5. Fattakhova A. H., Karunas A. S., Bulatova G. R. et al. Molecular-genetic study of idiopathic generalized epilepsy in Bashkortostan Republic. *Medical genetics*. 2005; 4 (11): 528-531. (In Russian).
 6. Shnayder N. A., Pavlova O. M., Sadykova A. V., Sharavii L. K. Role of clinical-genealogical analysis in early diagnosis of absences forms of epilepsy. *Almanah of Clinical Hospital no. 51*. 2008; 3 (3): 21-28. (In Russian).
 7. Shnayder N. A., Shapovalova E. A., Dmitrenko D. V. et al. Epidemiology of childhood epilepsy. *Siberian Medical Review*. 2012; 74 (2): 44-50. (In Russian).
 8. Annesi F., Gambardella A., Michelucci R. et al. Mutational analysis of *EFHC1* gene in Italian families with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2007; 48 (9): 1686-1690.
 9. Arain F. M., Boyd K. L., Gallagher M. J. Decreased viability and absence-like epilepsy in mice lacking or deficient in the GABAA receptor $\alpha 1$ subunit. *Epilepsia*. 2012; 53 (8): 161-165.
 10. Born J. P., Santos B. P., Secolin R. et al. Lack of association between the prothrombin rs179963 polymorphism and juvenile myoclonic epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015; 73 (4): 289-292.
 11. Bosco D., Haefliger J.-A., Meda P. Connexins: Key Mediators of Endocrine Function. *Physiological Reviews*. 2011; 91 (4): 1393-1445.
 12. Burgess D. L., Jones J. M., Meisler M. H., Noebels J. L. Mutation of the Ca^{2+} channel beta subunit gene *Cchb4* is associated with ataxia and seizures in the lethargic (lh) mouse. *Cell*. 1997; 88: 385-392.
 13. Chachua T., Goletiani C., Maglakelidze G. et al. Sex-specific behavioral traits in the *Brd2* mouse model of juvenile myoclonic epilepsy. *Genes Brain Behav*. 2014; 13 (7): 702-712.
 14. Chioza B., Goodwin H., Blower J. et al. Failure to replicate association between the gene for the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit (*CHRNA4*) and IGE. *Am J Med Genet*. 2000; 96: 814-816.
 15. Cossette P., Liu L., Brisebois K. et al. Mutation of *GABRA1* in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet*. 2002; 31: 184-189.
 16. Cossette P., Lortie A., Vanasse M. et al. Autosomal dominant juvenile myoclonic epilepsy and *GABRA1* In: *Advances in Neurology Vol. 95, Myoclonic Epilepsies*. Philadelphia. 2005; 255-264.
 17. D'Agostino D., Bertelli M., Gallo S. et al. Mutations and polymorphisms of the *CLCN2* gene in idiopathic epilepsy. *Neurology*. 2004; 63: 1500-1502.
 18. Dani J. A., Balfour D. J. K. Historical and current perspective on tobacco use and nicotine addiction. *Trends in Neuroscience*. 2011; 34 (7): 383-392.
 19. de Kovel C. G., Pinto D., de Haan G. J. et al. Association analysis of *BRD2* (*RING3*) and epilepsy in a Dutch population. *Epilepsia*. 2007; 48 (11): 2191-2192.
 20. Delgado-Escueta A. V., Greenberg D. A. et al. Mapping the gene for juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 1989; 30: 8-18.
 21. Delgado-Escueta A. V., Koeleman B. P., Bailey J. N. et al. The quest for juvenile myoclonic epilepsy genes. *Epilepsy Behav*. 2013; 28 (1): 52-57.
 22. Delgado-Escueta A. V. Advances in genetics of juvenile myoclonic epilepsies. *Epilepsy Curr*. 2007; 7 (3): 61-67.
 23. Dibbens L. M., Feng H. J., Richards M. C. et al. *GABRD* encoding a protein for extra- or peri-synaptic GABAA receptors is a susceptibility locus for generalized epilepsies. *Hum Mol Genet*. 2004; 13: 1315-1319.
 24. Ding L., Feng H. J., Macdonald R. L. et al. GABA(A) receptor alpha1 subunit mutation A322D associated with autosomal dominant juvenile myoclonic epilepsy reduces the expression and alters the composition of wild type GABA(A) receptors. *J Biol Chem*. 2010; 285 (34): 26390-405.
 25. Escayg A., DeWaard M., Lee D. D. et al. Coding and noncoding variation of the human calcium-channel $\beta 4$ -subunit gene *CACNB4* in patients with idiopathic generalized epilepsy and episodic ataxia. *Am J Hum Genet*. 2000; 66: 1531-1539.
 26. Etemad S., Campiglio M., Obermair G. J., Flucher B. E. The juvenile myoclonic epilepsy mutant of the calcium channel $\beta 4$ subunit displays normal nuclear targeting in nerve and muscle cells. *Channels (Austin)*. 2014; 8 (4): 334-343.
 27. Fletcher C. F., Lutz C. M., O'Sullivan T. N. et al. Absence epilepsy in tottering mutant mice is associated with calcium channel defects. *Cell*. 1996; 87: 607-617.
 28. *GABRA1* gamma-aminobutyric acid type A receptor alpha1 subunit (*Homo sapiens* (human)). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2554> (accessed: 28.09.2015).
 29. Gallagher M. J., Song L., Arain F., Macdonald R. L. The juvenile myoclonic epilepsy GABA(A) receptor alpha1 subunit mutation A322D produces asymmetrical, subunit position-dependent reduction of heterozygous receptor currents and alpha1 subunit protein expression. *J Neurosci*. 2004; 24 (24): 5570-5578.
 30. Gitaí L. L., de Almeida D. H., Born J. P., et al. Lack of association between *rs211037* of the *GABRG2* gene and juvenile myoclonic epilepsy in Brazilian population. *Neurol India*. 2012; 60 (6): 585-588.
 31. Greenberg D. A., Cayanis E., Strug L. et al. Malic enzyme 2 may underlies susceptibility to adolescent-onset idiopathic generalized epilepsy. *Am J Hum Genet*. 2005; 76: 139-146.
 32. Greenberg D. A., Delgado-Escueta A. V., Maldonado H. M., Widelitz H. Segregation analysis of juvenile myoclonic epilepsy. *Genet Epidemiol*. 1988; 5: 81-94.
 33. Greenberg D. A., Shang E., Luo J. et al. Knockout mouse data support *BRD2* as a gene for Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Epilepsia*. 2007;
 34. Grisar T., Lakaye B., de Nijs L. et al. *Myoclonin1/EFHC1* in cell division, neuroblast migration, synapse/dendrite formation in juvenile myoclonic epilepsy Jasper's Basic Mechanisms of the

- Epilepsies. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
35. Haug K., Warnstedt M., Alekov A. K. et al. Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nat Genet.* 2003; 33: 527-532.
 36. Hempelmann A., Heils A., Sander T. Confirmatory evidence for an association of the connexin-36 gene with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res.* 2006; 71: 223-228.
 37. Herpin T. H. Des asces incomplets de l'épilepsie. J Balliere et Fils. 1867.
 38. Hirose S. Mutant GABA(A) receptor subunits in genetic (idiopathic) epilepsy. *Prog Brain Res.* 2014; 213: 55-85.
 39. Janz D., Christian W. Impulsive petit mal. *Deutsche Leitschrift f Nervenheilkunde.* 1957. 176: 346-386.
 40. Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). *Acta Neurol Scand.* 1985; 52: 449-459.
 41. Janz D. Juvenile myoclonic epilepsy. *Cleve Clin J Med.* 1989; 56: 23-33.
 42. Jingami N., Matsumoto R., Ito H. et al. A novel SCN1A mutation in a cytoplasmic loop in intractable juvenile myoclonic epilepsy without febrile seizures. *Epileptic Disord.* 2014; 16 (2): 227-231.
 43. Kapoor A., Vijai J., Ravishankar H. M. et al. Absence of GABRA1 Ala322Asp mutation in juvenile myoclonic epilepsy families from India. *J Genet.* 2003; 82 (1-2): 17-21.
 44. Kapoor A., Ratnapriya R., Kuruttukulam G., Anand A. A novel genetic locus for juvenile myoclonic epilepsy at chromosome 5q12-q14. *Hum. Genet.* 2007; 121: 655-662.
 45. Kapoor A., Satishchandra P., Ratnapriya R. et al. An idiopathic epilepsy syndrome linked to 3q13.3-q21 and missense mutations in the extracellular calcium sensing receptor gene. *Ann. Neurol.* 2008; 64: 158-167.
 46. Kinirons P., Rabinowitz D., Gravel M. et al. Phenotypic concordance in 70 families with IGE-implications for genetic studies of epilepsy. *Epilepsy Res.* 2008; 82 (1): 21-28.
 47. Koepp M. J., Hamandi K. Systems and Networks in Myoclonic Seizures and Epilepsies in Generalized Seizures: From Clinical Phenomenology to Underlying Systems and Networks. Montrouge. 2006; 163-182.
 48. Lenzen K. P., Heils A., Lorenz S. et al. Association analysis of the Arg220His variation of the human gene encoding the GABA delta subunit with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res.* 2005; 65: 53-57.
 49. Lorenz S., Taylor K. P., Gehrmann A. et al. Association of BRD2 polymorphisms with photoparoxysmal response. *Neurosci Lett.* 2006; 400: 135-139.
 50. Ma S., Blair M. A., Abou-Khalil B. et al. Mutations in the GABRA1 and EFHC1 genes are rare in familial juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res.* 2006; 71: 129-134.
 51. Macdonald R. L., Kang J. Q., Gallagher M. J. Mutations in GABAA receptor subunits associated with genetic epilepsies. *J Physiol.* 2010; 588 (11): 1861-1869.
 52. Martínez-Juárez I. E., Alonso M. E., Medina M. T. et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain.* 2006; 129 (5): 1269-1280.
 53. Mas C., Taske N., Deutsch S. et al. Association of the connexin 36 gene with juvenile myoclonic epilepsy. *Am J Med Genet.* 2004; 41. doi:10.1136/jmg.2003.017954.
 54. Medina M. T., Suzuki T., Alonso M. E. et al. Novel mutations in Myoclonin1/EFHC1 in sporadic and familial juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology.* 2008; 70 (22 Pt 2): 2137-2144.
 55. Meencke H. J., Janz D. Neuropathological findings in primary generalized epilepsy: a study of eight cases. *Epilepsia.* 1984; 25: 8-21.
 56. Meencke H. J., Veith G. The relevance of slight migrational disturbances (microdysgenesis) to the etiology of the epilepsies. In: Delgado-Escueta AV, Wilson WA, Olsen RW, Porter RJ, editors. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies. Advances in Neurology. 3. Vol. 79. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. pp. 123-131.
 57. Mumoli L., Tarantino P., Michelucci R. et al. Genetic Commission, Italian League Against Epilepsy. No evidence of a role for cystatin B gene in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia.* 2015; 56 (4): 40-43.
 58. Online Mendelian Inheritance in Man. URL: <http://www.omim.org/> (accessed: 28.09.2015).
 59. Pal D. K., Durner M., Klotz I. et al. Complex inheritance and parent-of-origin effect in juvenile myoclonic epilepsy. *Brain Dev.* 2006; 28: 92-98.
 60. Pal D. K., Evgrafov O. V., Tabares P. et al. BRD2 (RING3) is a probable major susceptibility gene for common juvenile myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2003; 73: 261-270.
 61. Pal D. K., Greenberg D. A. Major susceptibility genes for common idiopathic epilepsies: ELP4 in rolandic epilepsy and BRD2 in juvenile myoclonic epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. Source. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet]. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
 62. Parihar R., Mishra R., Singh S. K. et al. Association of the GRM4 gene variants with juvenile myoclonic epilepsy in an Indian population. *J Genet.* 2014; 93 (1): 193-197.
 63. Ratnapriya R., Vijai J., Kadandale J. S. et al. A locus for juvenile myoclonic epilepsy maps to 2q33-q36. *Hum. Genet.* 2010; 128: 123-130.
 64. Roebeling R., Scheerer N., Uttner I. et al. Evaluation of cognition, structural, and functional MRI in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia.* 2009; 50: 2456-2465.
 65. Rozycka A., Steinborn B., Trzeciak W. H. The 1674*^TC>T polymorphism of CHRNA4 is associated with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure.* 2009; 18 (8): 601-603.
 66. Santos B., Marques T., Malta M. et al. PER2 rs2304672, CLOCK rs1801260, and PER3 rs57875989 polymorphisms are not associated with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014; 36: 82-85.
 67. Sapio M. R., Vessaz M., Thomas P. et al. Novel carboxypeptidase A6 (CPA6) mutations identified in patients with juvenile myoclonic and generalized epilepsy. *PLoS One.* 2015; 10 (4): e0123180.
 68. Shang E., Wang X., Wen D. et al. Double bromodomain-containing gene Brd2 is essential for embryonic development in mouse. *Dev Dyn.* 2009; 238: 908-917.
 69. Steinlein O., Sander T., Stoodt J. et al. Possible association of a silent polymorphism in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit alpha4 with common idiopathic generalized epilepsies. *Am J Med Genet.* 1997; 74: 445-449.
 70. Stogman E., Lichtner P., Baumgartner C. et al. Idiopathic generalized epilepsy phenotypes associated with different EFHC1 mutations. *Neurology.* 2006; 67 (11): 2029-2031.
 71. Tadmouri A., Kiyonaka S., Barbado M. et al. Cacnb4 directly couples electrical activity to gene expression, a process defective in juvenile epilepsy. *EMBO J.* 2012; 31: 3730-3744.
 72. Tan N. C., Mulley J. C., Berkovic S. F. Genetic association studies in epilepsy: The truth is out there. *Epilepsia.* 2004; 45: 1429-1442.
 73. Woermann F. G., Free S. L., Koepp M. J. et al. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Brain.* 1999; 122: 2101-2109.
 74. Wolf P., Yacubian E. M., Avanzini G. et al. Juvenile myoclonic epilepsy of the brain. *Epilepsy Res.* 2015; 114: 2-12.

Сведения об авторах:

Шнайдер Наталья Алексеевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, руководитель неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Адрес: ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, Красноярский край, Сибирский федеральный округ, Россия 660022. Тел.: +73912016524. E-mail: nataliashnyder@gmail.com.

Шилкина Ольга Сергеевна — аспирант кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, врач невролог неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Адрес: ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, Красноярский край, Сибирский федеральный округ, Россия 660022. Тел.: +73912016524. E-mail: olgabbn@mail.ru.

Петров Кирилл Владимирович — студент 3 курса педиатрического факультета, студенческое научное общество кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Адрес: ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, Красноярский край, Сибирский федеральный округ, Россия 660022. Тел.: +73912016524. E-mail: kirya23petrov@mail.ru.

Черных Инесса Андреевна — студентка 2 курса педиатрического факультета, студенческое научное общество кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Адрес: ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, Красноярский край, Сибирский федеральный округ, Россия 660022. Тел.: +73912016524. E-mail: chkgbcrew@mail.ru.

Дюжакова Анна Владиславовна — студентка 5 курса лечебного факультета, ИПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Адрес: ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, Красноярский край, Сибирский федеральный округ, Россия 660022. Тел.: +73912016524. E-mail: humsterzoa@gmail.com.

About the authors:

Shnyder Natalia Alekseyevna — MD, D. Med. Sci., Prof., head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology of the Postgraduate Education Institute, head of the Neurological Center of Epileptology, Neurogenetics and Brain Research, the Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky. Address: ul. Partizana Zheleznyaka, 1, Krasnoyarsk, Krasnoyarsk region, Siberian Federal District, Russia, 660022. tel.: +7 (391) 201-65-24. E-mail: nataliashnyder@gmail.com.

Shilkina Olga Sergeevna — MD, researcher of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology of the Postgraduate Education Institute, neurologists of the Neurological Center of Epileptology, Neurogenetics and Brain Research, the Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky. Address: ul. Partizana Zheleznyaka, 1, Krasnoyarsk, Krasnoyarsk region, Siberian Federal District, Russia, 660022. tel.: +7 (391) 201-65-24. E-mail: olgabbn@mail.ru.

Petrov Kirill Vladimirovich — medical student of 3rd course of pediatric faculty, student's scientific society, the Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky. Address: ul. Partizana Zheleznyaka, 1, Krasnoyarsk, Krasnoyarsk region, Siberian Federal District, Russia, 660022. tel.: +7 (391) 201-65-24. E-mail: kirya23petrov@mail.ru.

Chernykh Inessa Andreevna — medical student of 2d course of pediatric faculty, student's scientific society, the Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky. Address: ul. Partizana Zheleznyaka, 1, Krasnoyarsk, Krasnoyarsk region, Siberian Federal District, Russia, 660022. tel.: +7 (391) 201-65-24. E-mail: chkgbcrew@mail.ru.

Diuzhakova Anna Vladislavovna — medical student of 5th course of therapeutic faculty, student's scientific society, the Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky. Address: ul. Partizana Zheleznyaka, 1, Krasnoyarsk, Krasnoyarsk region, Siberian Federal District, Russia, 660022. tel.: +7 (391) 201-65-24. E-mail: humsterzoa@gmail.com.