

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2021 Том 13 №1



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2020 Vol. 13 №1

www.epilepsia.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis7.ru.



<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.050>

ISSN 2077-8333 (print)

ISSN 2311-4088 (online)

Клинический случай синдрома эпилепсии, потери слуха и умственной отсталости, ассоциированного с мутациями в гене SPATA5

Кожанова Т.В.¹, Жилина С.С.¹, Мещерякова Т.И.¹, Лукьянова Е.Г.¹,
Осипова К.В.¹, Айвазян С.О.¹, Притыко А.Г.¹, Заваденко Н.Н.²

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

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, д. 1, Москва 117997, Россия)

Для контактов: Кожанова Татьяна Викторовна, e-mail: vkozhanov@bk.ru

РЕЗЮМЕ

В статье представлено клиническое наблюдение пациента с эпилепсией, задержкой психомоторного развития и снижением слуха. При проведении полноэкзомного секвенирования выявлены компаунд-гетерозиготные варианты нуклеотидной последовательности в гене SPATA5 (с.1714+1G>A, с.1678G>A). Мутации в гене SPATA5 описаны у больных с синдромом эпилепсии, потери слуха и умственной отсталости (MIM 616577). Родители являются носителями по одному гетерозиготному варианту. Такие мутации приводят к развитию эпилептических расстройств в 3% случаев, а также должны рассматриваться как возможная причина не только нейродегенеративных заболеваний, но и патологии с клиническими проявлениями, напоминающими митохондриальное нарушение.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Эпилепсия, микроцефалия, потеря слуха, умственная отсталость, полноэкзомное секвенирование.

Статья поступила: 10.11.2020 г.; **в доработанном виде:** 29.01.2021 г.; **принята к печати:** 05.03.2021 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Кожанова Т.В., Жилина С.С., Мещерякова Т.И., Лукьянова Е.Г., Осипова К.В., Айвазян С.О., Притыко А.Г., Заваденко Н.Н. Клинический случай синдрома эпилепсии, потери слуха и умственной отсталости, ассоциированного с мутациями в гене SPATA5. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021; 13 (1): 44–50. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.050>

Clinical case of epilepsy, hearing loss and mental retardation syndrome associated with mutations in SPATA5 gene

Kozhanova T.V.^{1,2}, Zhilina S.S.^{1,2}, Meshcheryakova T.I.¹, Luk'yanova E.G.¹, Osipova K.V.¹, Ayvazyan S.O.¹, Prityko A.G.^{1,2}, Zavadenko N.N.²

¹ Voyno-Yasenetskiy Scientific and Practical Center of Specialized Health Care for Children (38 Aviatorov Str., Moscow 119620, Russia);

² Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia)

Corresponding author: Tatyana V. Kozhanova, e-mail: vkozhanov@bk.ru

SUMMARY

We present the clinical case of patient with epilepsy, developmental retardation and hearing loss. The whole exome sequencing allowed to reveal compound heterozygous variants of the nucleotide sequence in SPATA5 gene (c.1714+1G>A, c.1678G>A). Mutations in the SPATA5 gene have been described in patients with epilepsy, hearing loss and mental retardation syndrome (MIM 616577). Paired parents were carriers of one heterozygous gene variant. Such mutations lead to the development of epileptic disorders in 3% of cases, and should be considered in patients not only as a possible cause of neurodegenerative diseases, but also leading to pathology with clinical manifestations mimicking mitochondrial disease.

KEYWORDS

Epilepsy, microcephaly, hearing loss, mental retardation, whole exome sequencing.

Received: 10.11.2020; **in the revised form:** 29.01.2021; **accepted:** 05.03.2021

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest regarding this publication.

Authors' contribution

All authors contributed equally to this article.

For citation

Kozhanova T.V., Zhilina S.S., Meshcheryakova T.I., Luk'yanova E.G., Osipova K.V., Ayvazyan S.O., Prityko A.G., Zavadenko N.N. Clinical case of epilepsy, hearing loss and mental retardation syndrome, associated with mutations in SPATA5 gene. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoaniya / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021; 13 (1): 44–50 (in Russ.) <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.050>

Введение / Introduction

При эпилептической энцефалопатии повторяющиеся судороги сопровождаются выраженным интеллектуальным дефицитом, двигательными нарушениями и другими клиническими проявлениями, влияющими на развитие ребенка [1–3]. Полноэкзомное секвенирование (ПЭС) у детей с нарушением развития позволило выявить варианты нуклеотидной последовательности в гене SPATA5 (MIM 613940), ассоциированные с микроцефалией, судорогами и врожденной потерей слуха (MIM 616577) [4, 5]. A.J. Tanaka et al. (2015 г.) [4], H. Kurata et al. (2016 г.) [5] и R. Buchert et al. (2016 г.) [6] описали 30 пациентов с умственной отсталостью, микроцефалией, гипотонией, спастичностью, судорогами, нейросенсорной потерей слуха и корковыми нарушениями зрения.

Ген SPATA5 и кодируемый им белок были впервые представлены Y. Liu et al. [7] в 2000 г. как фактор, связанный со сперматогенезом (SPAF). Авторы пришли к выводу, что ген SPATA5 может играть важную

роль в сперматогенезе за счет ремоделирования митохондрии из ортодоксальной формы в конденсированную. Преобладающая экспрессия SPAF была отмечена в сперматогониях и сперматоцитах, субклеточно во внутренней мембране и матриксе митохондрий. Кроме того, описана связь вариантов в гене SPATA5 с нейродегенеративным заболеванием, а также их участие в развитии нейронов [8].

В статье представлен клинический случай пациента психоневрологического отделения с эпилепсией, задержкой психомоторного развития, снижением слуха и выявленными компаунд-гетерозиготными вариантами в гене SPATA5.

Клинический случай / Clinical case

Диагноз / Diagnosis

В психоневрологическом отделении Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого наблюдался ребенок – мальчик, родился 07.01.2020 г. (возраст

7 мес) с диагнозом «эпилепсия, вероятно, генетической этиологии, синдром Веста, синдром мышечной дистонии, как следствие – гипоксически-ишемическая энцефалопатия, задержка психомоторного развития, гиперкинетические нарушения, белково-энергетическая недостаточность».

Анамнез / Anamnesis

Ребенок от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания, отеками, повышением артериального давления. Роды первые, на 39-й неделе гестации, самостоятельные. Масса тела при рождении 2770 г, длина тела 49 см. По шкале Апгар 8/9 баллов. Ребенок выписан из роддома на 4-е сутки жизни. Развивается с задержкой психомоторного развития. С рождения ребенок беспокоен, отмечаются нарушения пищеварения. Наблюдается у невролога с диагнозом «перинатальное поражение центральной нервной системы». Проходил курсы восстановительного лечения. В возрасте 5 мес появились пароксизмы в виде фиксации взгляда после сна. При проведении видеозаписи электроэнцефалографии (видео-ЭЭГ) во сне зарегистрирована эпилептиформная активность в левых центрально-височных отделах. Принимает препарат вальпроевой кислоты.

Видео-ЭЭГ-мониторинг / Video-EEG monitoring

Фоновая ритмика представлена непрерывной активностью всех волновых диапазонов, в фоне доминирует диффузная медленно-волновая активность тета-диапазона амплитудой до 80–100 мкВ. Изредка в затылочных отделах регистрируются короткие вспышки волн с частотой около 4 Гц и амплитудой до 100 мкВ – вероятно, онтогенетический предшественник альфа-ритма.

Регистрируется эпилептиформная активность в виде латерализованных разрядов «пик, полипик – медленная волна» амплитудой 150–190 мкВ, вспышек полиспайков, как правосторонних, так и левосторонних (в меньшей степени); региональных разрядов «пик, полипик – медленная волна» амплитудой до 250 мкВ в левой затылочной области; биокципитальных разрядов «острая – медленная волна», «пик, полипик – медленная волна»; региональных разрядов «пик – медленная волна» амплитудой до 150 мкВ, изолированно, в правых и левых центральных отделах; диффузных разрядов сгруппированных комплексов «пик, полипик – медленная волна», аналогичных вышеописанным. Индекс представленности эпилептиформной активности на большинстве эпох средний.

При проведении функциональных проб не было выявлено значимых изменений корковой ритмики. Дифференцировка сна на стадии сглажена, физиологические паттерны представлены удовлетворительно сформированными сонными веретенами. Эпилептиформная активность во сне аналогична описанной в состоянии бодрствования, с повышением индекса

представленности и формированием на некоторых эпохах паттерна модифицированной гипсаритмии.

Клинические события / Clinical events

Отмечено множество событий в виде непроизвольных движений разной интенсивности в конечностях, аксиальной мускулатуре и офталмотонии. В части случаев движения сопровождались вспышками fast activity в лобных, затылочных отделах, изолированно, справа и слева, а также диффузного характера. Аналогичные изменения регистрируются по большей части без каких-либо клинических проявлений.

Магнитно-резонансная томография / Magnetic resonance imaging

При МРТ головного мозга (3 Тл) обнаружены зоны патологического изменения МР-сигнала перивентрикулярно передних и задних рогов, тел и треугольников боковых желудочков, с распространением в семиовальные центры до субкортикальных отделов белого вещества и в подкорковые структуры с обеих сторон (задние бедра внутренних капсул и подушки зрительных бугров). Рисунок коры больших полушарий не искажен. Смещения срединных структур нет. Желудочковая система не расширена. Латеральные контуры боковых желудочков деформированы. Водопровод мозга проходим. Субарахноидальные конвекситальные пространства прослеживаются, несколько расширены. Парастволовые и церебелло-медулярная цистерны умеренно расширены. Заключение: последствия гипоксически-ишемического поражения больших полушарий и подкорковых структур.

Фенотипические особенности / Phenotypic traits

Ребенок развивается с задержкой психомоторного развития с рождения. В сознании. Осмысленный контакт затруднен. Очень беспокойный. Дистонические атаки. Микрокrania. Низкий рост волос. Короткие глазные щели с густыми прямыми ресницами. Интерес к окружающему кратковременный. Взгляд не фиксирует, за предметом не прослеживает. Фотореакции живые. Корнеальные рефлексы сохранены. Нистагма нет. Глотание и фонация не нарушены. Целенаправленных движений нет. Мышечный тонус дистоничен, с тенденцией к гипертонусу, выше в верхних конечностях, D=S. Сухожильные рефлексы живые, симметричные. Патологические синкинезии. Голову не держит. При тракции за руки не группируется, не переворачивается, не сидит. Дистонические гиперкинезы. Нарушение слуха (на голос матери не реагирует) (рис. 1).

Генетические исследования / Genetic tests

При ранее проведенных генетических исследованиях исключены наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии, дефекты митохондриального бета-окисления (TMC – норма).



Рисунок 1. Внешний вид мальчика в возрасте 7 мес (фотография публикуется с разрешения родителей ребенка)

Figure 1. Personal appearance of 7-month boy (photo is published with parental permission)

Биохимический анализ крови / Biochemical blood test

Щелочная фосфатаза 800 Ед/л (N=68–1178), АЛТ 68 Ед/л (N=30–65), АСТ 69 Ед/л (N=15–37), билирубин общий 10,6 мкмоль/л (N=3–17,0), кальций 2,67 ммоль/л (N=2,15–2,6), холестерин 3,1 ммоль/л (N=0–5,2), глюкоза 4,6 ммоль/л (N=3,9–5,9), общий белок 60,3 г/л (N=64–8), мочевины 4,4 ммоль/л (N=1,7–8,3), железо 10,3 ммоль/л (N=9–31,3), фосфор 2 ммоль/л (N=0,8–1,6), амилаза 51 Ед/л (N=25–115).

Ликвор / Liquor

Бесцветный прозрачный, белок 0,311 г/л, цитоз 4/3, эритроциты 1–2 в п/зр., глюкоза 2,5 ммоль/л (N=2,2–3,3 ммоль/л). Соотношение глюкозы ликвора к глюкозе крови 2,5/4,6 (0,55 ммоль/л, N=0,54–0,56).

Полноэкзомное секвенирование / Whole exome sequencing

При информированном согласии родителей проведено ПЭС. Выявлен ранее описанный вариант нуклеотидной последовательности в интроне 9 гена SPATA5 (с.1714+1G>A) в гетерозиготном состоянии. Выявленный вариант нуклеотидной последовательности описан в научной литературе [4, 9], где назван вероятной причиной заболевания. Частота выявленного варианта нуклеотидной последовательности в контрольной выборке gnomAD составляет 0,038%. Данная замена находится в сайте сплайсинга и потенциально может нарушать правильное удаление интрона 9 при процессинге мРНК, снижая эффективность сплайсинга на 76% согласно MaxEntScan. Выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 9 гена SPATA5 (с.1678G>A) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 560 позиции белка. Частота данного

варианта нуклеотидной последовательности в контрольной выборке gnomAD составляет 0,0007%. Алгоритмы предсказания патогенности расценивают выявленный вариант как «вероятно патогенный». Мутации в гене SPATA5 в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с синдромом эпилепсии, потери слуха и умственной отсталости (MIM 616577), что предполагает аутосомно-рецессивный тип наследования. Выявленные варианты нуклеотидной последовательности были валидированы секвенированием по Сэнгеру у пробанда и определено их транс-положение в гене. Исследовано происхождение мутации, родители являются носителями по одному гетерозиготному варианту.

Наблюдение / Surveillance

В динамике наблюдения общее состояние средней степени тяжести по основному заболеванию, стабильное. Ребенок спокоен. В неврологическом статусе – с положительной динамикой в виде снижения мышечного тонуса, уменьшения дистонических гиперкинезов. Приступов нет в течение 7 сут. Самочувствие удовлетворительное.

Терапия / Therapy

Рекомендации по терапии: добавить вигабатрин 500 мг по 1/4 таблетки 2 раза в день № 4 с целью купирования спазмов, отменить тизанидин и добавить клоназепам 0,5 мг 1 раз в день № 4 для уменьшения гиперкинезов и приступов. Также в терапии левокарнитин 300 мг/мл по 5 капель 2 раза в день № 17, вальпроевая кислота в растворе по 2 капли 3 раза в день № 4, по 4 капли 3 раза в день № 3, по 6 капель 3 раза в день № 8, домперидон по 1 мл 2 раза в день № 14 и урсодезоксихолевая кислота 1,2 мл (60 мг) 1 раз в день (за 30 мин до еды) № 9.

Обсуждение / Discussion

В настоящее время известно, что 70–80% случаев эпилепсии имеют генетическую причину [10]. В обзорной статье 2017 г. по проблеме генетических аспектов эпилепсии J. Wang et al. показали, что с развитием судорог ассоциированы 977 генов [11].

Большинство генетических эпилепсий имеют аутосомно-доминантный тип наследования и ассоциированы с *de novo* вероятно патогенными и патогенными вариантами. Однако значительную группу представляют семейные случаи с вариативной экспрессией и пенетрантностью (например, с аутосомно-рецессивным или X-сцепленным рецессивным наследованием [12]. В недавнем исследовании при проведении ПЭС у 89 пациентов с эпилептической энцефалопатией молекулярный диагноз был получен в 43% случаев, в том числе у 10% с рецессивным типом наследования [13].

В работе S.M. Парис et al. 2019 г. [12] установлен выраженный вклад наследственных рецессивных

форм эпилептической энцефалопатии при отсутствии у родителей наблюдаемых пробандов кровно-родственных связей (рис. 2).

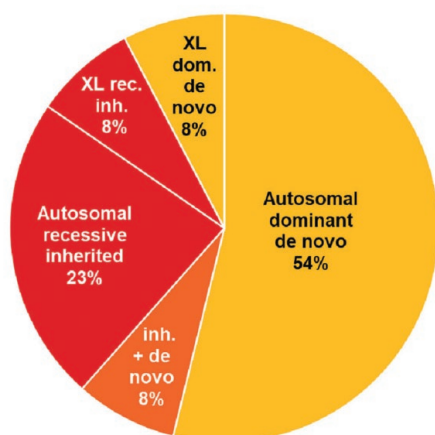


Рисунок 2. Распределение пациентов с эпилептической энцефалопатией в зависимости от типа наследования [12]

Figure 2. Distribution of patients with epileptic encephalopathy based on mode of inheritance

Также авторами при обследовании 39 пациентов с младенческой или детской эпилепсией методом ПЭС в 1 случае развития энцефалопатии с поздним началом эпилепсии идентифицирован ранее описанный гомозиготный вариант в гене SPATA5 (с.251 G>A, Arg84Gln), при котором установлен необычный мутационный механизм с гомозиготизацией варианта, унаследованного от матери из-за материнской изодисомии хромосомы 4 [12].

В настоящее время в мире описаны 30 пациентов с гомозиготными и компаунд-гетерозиготными вариантами в гене SPATA5 [4–6]. Все они имели сходные фенотипические особенности, дебют заболевания в раннем младенчестве, задержку моторного и речевого развития, нарушение слуха (чаще всего нейросенсорная тугоухость, 77% случаев) и патологические изменения на ЭЭГ с симптоматической эпилепсией (73% случаев). Другими характерными особенностями были микроцефалия (90%), желудочно-кишечные нарушения (73%), аномалии головного мозга (67%, преимущественно атрофия головного мозга и отсроченная миелинизация), нарушение зрения (чаще всего корковое нарушение зрения, 41%) и/или отсутствие зрительного контакта (48%). При проведении генетического тестирования у пациентов обнаружены 25 различных вариантов в гене SPATA5: 14 миссен-мутаций, 5 нонсенс-мутаций, 3 со сдвигом рамки считывания, 2 делеции в рамке считывания и 1 вариант сайта сплайсинга [4–6].

В нашем клиническом случае у пациента выявлены компаунд-гетерозиготные варианты нуклеотид-

ной последовательности в гене SPATA5, один из которых описан в научной литературе как каузативный. Клиническое проявление заболевания согласуется с представленным в литературе фенотипом. Выявленные варианты нуклеотидной последовательности были валидированы секвенированием по Сэнгеру и определено их транс-положение в гене. Исследовано происхождение мутации, родители являются носителями по одному гетерозиготному варианту.

A.J. Tanaka et al. в 2015 г. [4] описали мутацию p.Thr330del в гомозиготном состоянии у пациентки женского пола и компаунд-гетерозиготные варианты (с.1714+1G>A и p.Trp626Cys) у двух пациентов мужского пола. У пациентки женского пола отмечено наличие микроцефалии, гипотонии и спастичности, задержка развития, судороги, дефект зрения, потеря слуха и желудочно-кишечные нарушения. У второго пациента был схожий фенотип, но без спастичности. Самый распространенный вариант, делеция в рамке считывания (с.989_991del, p.Thr330del), был идентифицирован у 6 из 18 различных семей (33%) и у 8 из 30 пациентов. Три других варианта (p.Arg84Gln, p.Arg186Ter, p.Asp628Gly) описаны в двух разных семьях.

Мутации в «горячих точках» в гене SPATA5 отсутствуют, а также в научной литературе не установлена четкая ассоциация между локализацией варианта в гене и выраженностью клинических проявлений [5].

Исследование трехмерной структуры белка могло лучше понять эффект генных вариантов. В ранее проведенных исследованиях высказывалось предположение, что SPATA5 связан с морфологией и функцией митохондрий [7]. Показано, что нейроны с дефицитом SPATA5 имеют значительный дисбаланс митохондриального слияния и деления, приводящий к сокращению числа митохондрий, что, в свою очередь, вызывает снижение продукции АТФ на окончаниях аксонов. Таким образом, дефицит SPATA5 может изменять морфологию и функцию митохондрий в нейронах, поэтому косвенно отнесен к митохондриальным нарушениям. Исследование также показало, что ген SPATA5 играет важную роль в развитии корковых нейронов. Доставка АТФ имеет решающее значение для роста аксонов. В нейронах большинство АТФ продуцируется в митохондриях, и снижение АТФ может нарушить рост аксонов. Истощение митохондрий во время или до аксогенеза предотвращает образование аксонов [15].

Точно так же отсутствие синаптических или терминальных митохондрий аксонов приводит к aberrantному транспорту и дисфункции синапса [14–16]. A. Vaarmann et al. (2016 г.) [17] и M. Cagalinces et al. (2016 г.) [18] недавно показали, что увеличение производства митохондриального АТФ в окончаниях аксонов поддерживает их рост, а также предположили, что продукция митохондриального АТФ необходима для правильного нейронального развития. Таким об-

разом, белок SPATA5 необходим для поддержания морфологии митохондрий, динамики и продукции АТФ в нейронах, а его дефицит приводит к нарушению аксоногенеза *in vitro* в первичных корковых нейронах.

Заключение / Conclusion

Клиническое наблюдение подтверждает выводы авторов зарубежных исследований о том, что мутации в гене SPATA5 являются причиной развития судорог, задержки развития, характерного фенотипа

и потери слуха, что имеет важное значение для определения тактики генетического тестирования, медицинского сопровождения и медико-генетического консультирования.

Варианты нуклеотидной последовательности в гене SPATA5 приводят к развитию эпилептических расстройств в 3% случаев. Также мутации в гене SPATA5 должны рассматриваться как возможная причина не только нейродегенеративных заболеваний, но и патологии с клиническими проявлениями, напоминающими митохондриальное нарушение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Myers C.T., Mefford H.C. Genetic investigations of the epileptic encephalopathies: recent advances. *Prog Brain Res.* 2016; 226: 35–60. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2016.04.006>.
2. Drislane F.W. Overlap of encephalopathies and epileptic seizures. *J Clin Neurophysiol.* 2013; 30 (5): 468–76. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3182a73bfa>.
3. Noh G.J., Jane Tavyev Asher Y., Graham J.M. Jr. Clinical review of genetic epileptic encephalopathies. *Eur J Med Genet.* 2012; 55 (5): 281–98. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2011.12.010>.
4. Tanaka A.J., Cho M.T., Millan F., et al. Mutations in SPATA5 are associated with microcephaly, intellectual disability, seizures, and hearing loss. *Am J Hum Genet.* 2015; 97 (3): 457–64. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.07.014>.
5. Kurata H., Terashima H., Nakashima M., et al. Characterization of SPATA5-related encephalopathy in early childhood. *Clin Genet.* 2016; 90 (5): 437–44. <https://doi.org/10.1111/cge.12813>.
6. Buchert R., Nesbitt A.I., Tawamie H., et al. SPATA5 mutations cause a distinct autosomal recessive phenotype of intellectual disability, hypotonia and hearing loss. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 11 (1): 130. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0509-9>.
7. Liu Y., Black J., Kisiel N., Kulesz-Martin M.F. SPAF, a new AAA-protein specific to early spermatogenesis and malignant conversion. *Oncogene.* 2000; 19 (12): 1579–88. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203442>.
8. Puusepp S., Kovacs-Nagy R., Alhaddad B., et al. Compound heterozygous SPATA5 variants in four families and functional studies of SPATA5 deficiency. *Eur J Hum Genet.* 2018; 26 (3): 407–19. <https://doi.org/10.1038/s41431-017-0001-6>.
9. Szczaluba K., Szymańska K., Kosińska J., et al. Isolated hearing impairment caused by SPATA5 mutations in a family with variable phenotypic expression. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 980: 59–66. https://doi.org/10.1007/5584_2016_206.
10. Myers C.T., Mefford H.C. Advancing epilepsy genetics in the genomic era. *Genome Med.* 2015; 7 (1): 91. <https://doi.org/10.1186/s13073-015-0214-7>.
11. Wang J., Lin Z. J., Liu L., et al. Epilepsy-associated genes. *Seizure.* 2017; 44: 11–20. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.030>.
12. Papuc S.M., Abela L., Steindl K., et al. The role of recessive inheritance in early-onset epileptic encephalopathies: a combined whole-exome sequencing and copy number study. *Eur J Hum Genet.* 2019; 27 (3): 408–21. <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0299-8>.
13. Helbig K.L., Farwell Hagman K.D., Shinde D.N., et al. Diagnostic exome sequencing provides a molecular diagnosis for a significant proportion of patients with epilepsy. *Genet Med.* 2016; 18 (9): 898–905. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.186>.
14. Mattson M.P., Partin J. Evidence for mitochondrial control of neuronal polarity. *J Neurosci Res.* 1999; 56 (1): 8–20. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19990401\)56:1<8::AID-JNR2>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19990401)56:1<8::AID-JNR2>3.0.CO;2-G).
15. Lee C.W., Peng H.B. The function of mitochondria in presynaptic development at the neuromuscular junction. *Mol Biol Cell.* 2008; 19 (1): 150–8. <https://doi.org/10.1091/mbc.e07-05-0515>.
16. Verstreken P., Ly C.V., Venken K.J., et al. Synaptic mitochondria are critical for mobilization of reserve pool vesicles at Drosophila neuromuscular junctions. *Neuron.* 2005; 47 (3): 365–78. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.06.018>.
17. Vaarmann A., Mandel M., Zeb A., et al. Mitochondrial biogenesis is required for axonal growth. *Development.* 2016; 143 (11): 1981–92. <https://doi.org/10.1242/dev.128926>.
18. Cagalinec M., Liiv M., Hodurova Z., et al. Role of mitochondrial dynamics in neuronal development: mechanism for wolfram syndrome. *PLoS Biol.* 2016; 14 (7): e1002511. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002511>.

Сведения об авторах

Кожанова Татьяна Викторовна – к.м.н., доцент, старший научный сотрудник генетической группы научного отдела, врач – лабораторный генетик ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9101-5213>. РИНЦ SPIN-код: 9909-4273. E-mail: vkozhanov@bk.ru.

Жилина Светлана Сергеевна – к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник генетической группы научного отдела, врач-генетик ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2400-0748>; РИНЦ SPIN-код: 6153-7926.

Мещерякова Татьяна Ивановна – к.м.н., ведущий научный сотрудник генетической группы научного отдела, врач-генетик ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5970-565X>; РИНЦ SPIN-код: 9429-0318.

Лукьянова Екатерина Геннадьевна – врач-невролог, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0531-9315>.

Осипова Карина Вартановна – к.м.н., заведующая психоневрологическим отделением ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5503-4529>.

Айвазян Сергей Оганесович – к.м.н., научный руководитель группы резистентных форм эпилепсии научного отдела ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9363-8836>; Scopus Author ID: 35773251400; РИНЦ SPIN-код: 9490-9719.

Притыко Андрей Георгиевич – д.м.н., профессор, академик РАЕН, директор ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8899-4107>; РИНЦ SPIN-код: 5045-6357.

Заваденко Николай Николаевич – д.м.н., заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>; РИНЦ SPIN-код: 5944-7629.

About the authors:

Tatyana V. Kozhanova – MD, PhD, Associate Professor, Senior Researcher, Genetic Group, Scientific Department, Laboratory Geneticist, Voyno-Yasenetskiy Scientific and Practical Center of Specialized Health Care for Children (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9101-5213>. RSCI SPIN-code: 9909-4273. E-mail: vkozhanov@bk.ru.

Svetlana S. Zhilina – MD, PhD, Associate Professor, Leading Researcher, Genetic Group, Scientific Department, Geneticist, Voyno-Yasenetskiy Scientific and Practical Center of Specialized Health Care for Children (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2400-0748>; RSCI SPIN-code: 6153-7926.

Tatyana I. Meshcheryakova – MD, PhD, Leading Researcher, Genetic Group, Scientific Department, Geneticist, Voyno-Yasenetskiy Scientific and Practical Center of Specialized Health Care for Children (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5970-565X>; RSCI SPIN-code: 9429-0318.

Ekaterina G. Luk'yanova – Neurologist, Voyno-Yasenetskiy Scientific and Practical Center of Specialized Health Care for Children (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0531-9315>.

Karina V. Osipova – MD, PhD, Head of the Psychoneurological Department, Voyno-Yasenetskiy Scientific and Practical Center of Specialized Health Care for Children (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5503-4529>.

Sergey O. Ayvazyan – MD, PhD, Scientific Supervisor, Group of Resistant Forms of Epilepsy, Scientific Department, Voyno-Yasenetskiy Scientific and Practical Center of Specialized Health Care for Children (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9363-8836>; Scopus Author ID: 35773251400; RSCI SPIN-code: 9490-9719.

Andrey G. Prityko – Dr. Med. Sc., Professor, Academician of Russian Academy of Natural Sciences, Director, Voyno-Yasenetskiy Scientific and Practical Center of Specialized Health Care for Children (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8899-4107>; RSCI SPIN-code: 5045-6357.

Nikolay N. Zavadenko – Dr. Med. Sc., Head of Badalyan Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Department of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>; RSCI SPIN-code: 5944-7629.