

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

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2022 Том 14 №3



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2022 Vol. 14 №3

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@irbis-1.ru.

<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.119>

ISSN 2077-8333 (print)

ISSN 2311-4088 (online)

Полноэкзомное секвенирование пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией

Тимечко Е.Е.¹, Шилкина О.С.¹, Орешкова Н.В.^{2,3}, Кобаненко В.О.¹,
Осипова Е.А.¹, Шнайдер Н.А.^{1,4}, Дмитренко Д.В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск 660022, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (ул. Академгородок, д. 50, Красноярск 660036, Россия)

³ Институт фундаментальной биологии и биотехнологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский федеральный университет» (пр. Свободный, д. 79, Красноярск 660041, Россия)

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург 192019, Россия)

Для контактов: Дмитренко Диана Викторовна, e-mail: mart2802@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Ювенильная миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) является наиболее распространенным типом идиопатической генерализованной эпилепсии с дебютом в подростковом и взрослом возрасте. При медико-генетическом консультировании у пробандов с ЮМЭ нередко выявляетсяотягощенная наследственность по эпилепсии. Однако конкретные генетические варианты предрасположенности к ЮМЭ остаются неубедительными. Использование современных методов генетического анализа, в частности проведение полноэкзомного и полногеномного секвенирования, позволяет обнаружить, подтвердить и упрочнить ассоциативную связь определенного патологического фенотипа с наличием того или иного патогенного варианта в ряде генов.

Цель: анализ результатов полноэкзомного секвенирования у пациентов с ЮМЭ и поиск ассоциативных связей с заболеванием.

Материал и методы. В исследование включены 7 пациентов с установленным диагнозом ЮМЭ и 1 ребенок пробанда без клинических признаков эпилепсии. Полноэкзомное секвенирование проведено с использованием аппарата MiSeq (Illumina, США), биоинформатический анализ осуществлен на платформе Genomenal (Novel Software Systems, Россия).

Результаты. Выявлено гетерозиготное носительство патогенных вариантов в генах рецессивных заболеваний: *SACS*, *ANKK1*, *CEP164*, *ANO10*, *RMND1*, *POMGNT1*, *FLG*, *ACTB*. При анализе обнаруженных генетических вариантов у обследованных пациентов ассоциаций с клинической картиной заболевания не установлено. Отмечены гетерозиготные миссенс-мутации в генах *CLCN2*, *EFHC1*, *JRK*, *ME2* и frameshift-мутация в гене *CACNB4*.

Заключение. В последние годы значительные усилия направлены на идентификацию генов предрасположенности к ЮМЭ. В проведенном нами исследовании моногенных и/или полигенных патогенных вариантов у пациентов с ЮМЭ и ребенка пробанда с ЮМЭ не выявлено. Высокая генетическая гетерогенность заболевания может объяснить многочисленные безуспешные попытки найти гены предрасположенности к ЮМЭ. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения вариантов, ассоциированных с развитием ЮМЭ. Достижения в области геномных технологий могут расширить наше понимание генетики данной патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Юношеская миоклоническая эпилепсия, генетическая генерализованная эпилепсия, ген, полноэкзомное секвенирование, патологический вариант.

Статья поступила: 07.05.2022 г.; в доработанном виде: 16.06.2022 г.; принята к печати: 30.08.2022 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

Тимечко Е.Е., Шилкина О.С., Орешкова Н.В., Кобаненко В.О., Осипова Е.А., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В. Полноэкзомное секвенирование пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2022; 14 (3): 254–266. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.119>.

Whole-exome sequencing of patients with juvenile myoclonic epilepsy

Timechko E.E.¹, Shilkina O.S.¹, Oreshkova N.V.^{2,3}, Kobanenko V.O.¹, Osipova E.A.¹, Shnayder N.A.^{1,4}, Dmitrenko D.V.¹

¹ Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1 Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk 660022, Russia)

² Federal Research Center “Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences” (50 Akademgorodok Str., Krasnoyarsk 660036, Russia)

³ Institute of Fundamental Biology and Biotechnology, Siberian Federal University (79 Svobodnyy Ave., Krasnoyarsk 660041, Russia)

⁴ Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology (3 Bekhterev Str., Saint Petersburg 192019, Russia)

Corresponding author: Diana V. Dmitrenko, e-mail: mart2802@yandex.ru

SUMMARY

Background. Juvenile myoclonic epilepsy (JME) is the most common type of idiopathic generalized epilepsy with onset in adolescence and adulthood. During medical genetic counseling in probands with JME, aggravated epilepsy-related heredity is often detected. However, specific genetic variants of JME predisposition remain inconclusive. The use of contemporary methods of genetic analysis, particularly whole-exome and whole-genome sequencing, allows to detect, confirm and strengthen an association of any certain pathological phenotype with one or another pathogenic variant in a number of genes.

Objective: to analyze the results of whole exome sequencing in patients with JME and seek for JME associations.

Material and methods. The study included 7 patients with established JME diagnosis and 1 proband child without clinical signs of epilepsy. Whole exome sequencing was carried out by using MiSeq (Illumina, USA), bioinformatics analysis was performed on the Genomenal platform (Novel Software Systems, Russia).

Results. Heterozygous carriage of pathogenic variants in the genes of recessive diseases was revealed: *SACS*, *AHI1*, *CEP164*, *ANO10*, *RMND1*, *POMGNT1*, *FLG*, *ACTB*. The analysis of the identified genetic variants in the patients examined showed no association with the clinical picture of the disease. Heterozygous missense mutations in *CLCN2*, *EFHC1*, *JRK*, *ME2* genes and frameshift mutation in the *CACNB4* gene were detected.

Conclusion. In recent years, significant efforts were made to identify genes which predispose to JME. During our study, monogenic and/or polygenic pathogenic variants in patients with JME and a child of proband with JME were not identified. The high genetic heterogeneity of JME can explain numerous unsuccessful attempts to find genes predisposing to JME. Further research is necessary to confirm variants associated with potential JME. Advances in genomic technology can expand our understanding of the genetics of this pathology.

KEYWORDS

Juvenile myoclonic epilepsy, genetic generalized epilepsy, gene, whole exome sequencing, pathogenic variant.

Received: 07.05.2022; **in the revised form:** 16.06.2022; **accepted:** 30.08.2022

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest regarding this publication.

Authors' contribution

All authors contributed equally to this article.

For citation

Timechko E.E., Shilkina O.S., Oreshkova N.V., Kobanenko V.O., Osipova E.A., Shnayder N.A., Dmitrenko D.V. Whole-exome sequencing of patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2022; 14 (3): 254–266 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.119>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) является наиболее распространенной формой эпилепсии, на ее долю приходится около 9,3% всех эпилепсий [1]. ЮМЭ характеризуется наличием абсансов, миоклонических приступов и генерализованных тонико-клонических приступов (ГТКП), обычно возникающих после пробуждения. Члены семьи пациента с ЮМЭ часто также страдают эпилепсией с переменным фенотипом [2].

Согласно классификации эпилепсии Международной Противозепилептической Лиги (англ. International League Against Epilepsy, ILAE) 2017 г. ЮМЭ относится к генетическим генерализованным эпилепсиям (ГГЭ) [3]. Однако в 2021 г. рабочая группа по нозологии и определениям ILAE в драфт-версии публикации выделила четыре формы ГГЭ в отдельную группу идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) [4].

ИГЭ – группа зависящих от возраста расстройств с характерными отличительными электро-клиническими особенностями и известной или предполагаемой генетической этиологией [4]. ИГЭ характеризуются наличием абсансов, миоклонических приступов и ГТКП [5] с дебютом в детском или юношеском возрасте и являются одной из наиболее распространенных форм эпилепсии, составляя до 1/3 от всех форм заболевания [6]. К ИГЭ относят следующие формы: детская абсансная эпилепсия (ДАЭ), ЮМЭ, юношеская абсансная эпилепсия (ЮАЭ) и эпилепсия с ГТКП [7].

Клинические близнецовые и семейные исследования показывают, что ИГЭ могут быть генетически обусловлены [2, 8].Monozygotные близнецы высококонкордантны, со 100% конкордантностью по электроэнцефалографическому признаку: генерализованная спайк-волновая активность, 70% совпадений эпилептических приступов [9, 10]. Долгое время ученые считали, что в основе ИГЭ лежат сложные механизмы наследования, подразумевающая возможную полигенную природу с наличием либо отсутствием влияния факторов окружающей среды [4].

Однако, несмотря на клиническое подтверждение наследственного характера ИГЭ, патогенные варианты, ассоциированные с развитием данных форм заболевания, до сих пор недостаточно изучены [4].

В небольшой части случаев выявлены моногенные причины ИГЭ, включающие гены, кодирующие субъединицы рецептора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) (например, *GABRG2*, *GABRA1*) [11, 12], и ген, кодирующий транспортер глюкозы 1 (*SLC2A1*) [13]. Описаны как уна-

следованные от родителей, так и *de novo* мутации. В случае наследуемых мутаций возможна неполная пенетрантность патогенного варианта. У большого числа больных ИГЭ родословная неотягощена по эпилепсии, что объясняется либо мутацией *de novo*, либо сложным наследованием [14].

Кроме моногенных вариантов у 3% пациентов с ИГЭ встречаются варианты числа копий: микроделеции и микродупликации [15, 16]. В настоящее время считается, что они вносят свой вклад в этиологию, но не являются причиной заболевания. Данные генетические варианты могут быть семейными или возникать *de novo* и существенно увеличивать риск ИГЭ [17].

Клинические близнецовые исследования показали генетический вклад в патогенез ЮМЭ [4]. В ряде исследований сообщалось о носительстве патогенных вариантов у больных ЮМЭ в генах *CACNB4*, *GABRA1*, *GABRD* и *EFHC1* [18–20].

Однако генетическое тестирование не является частью текущей рутинной диагностической практики как при ЮМЭ, так и при других формах ИГЭ. Поиск этиологических причин развития ЮМЭ продолжается в настоящее время.

Цель – анализ результатов полноэкзомного секвенирования у пациентов с ЮМЭ и поиск ассоциативных связей с заболеванием.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS**Пациенты / Patients**

Для генетического исследования на базе Неврологического центра Университетской клиники ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России были последовательно набраны 7 пациентов с подтвержденным диагнозом ЮМЭ согласно критериям ILAE и 1 ребенок пробанда без клинических признаков заболевания на момент проведения исследования (табл. 1).

Этические аспекты / Ethical aspects

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 2013 г., одобрено локальным этическим комитетом. Все участники подписали информированное согласие.

Таблица 1. Клинические характеристики обследованных пациентов

Table 1. Clinical characteristics of the patients examined

№ / No.	Пол / Gender	Возраст дебюта заболевания, лет / Age of disease onset, years	Тип эпилептических приступов / Type of epileptic seizures	Наследственный анамнез по эпилепсии / Family history of epilepsy	Возраст на момент забора биоматериала, лет / Age of biomaterial sampling, years
1	Женский / Female	8	Абсансы, миоклонии, ГТКП / Absences, myoclonus, GTCS	Неотягощен / Not aggravated	18
2	Мужской / Male	12	Абсансы, миоклонии преимущественно верхних конечностей, ГТКП / Absences, myoclonus predominantly of the upper extremities, GTCS	Эпилепсия у дяди по отцовской линии, форма не уточнена / Epilepsy in paternal uncle, unspecified	20
3	Мужской / Male	14	ГТКП, утренние и фотосенситивные миоклонии верхних конечностей, абсансы / GTCS, morning and photosensitive myoclonus of the upper extremities, absence seizures	У отца пробанда ГТКП в юношеском возрасте / The proband's father has GTCS in adolescence	20
4	Женский / Female	16	Частые абсансы и миоклонии преимущественно верхних конечностей, одиночные ГТКП / Frequent absences and myoclonus predominantly of the upper extremities, single GTCS	Неотягощен / Not aggravated	20
5	Женский / Female	16	Миоклонии, редкие ГТКП / Myoclonus, rare GTCS	Неотягощен / Not aggravated	27
6	Женский / Female	8	Абсансы, миоклонии, ГТКП / Absences, myoclonus, GTCS	ЮМЭ у родного и двоюродного сибсов / JME in siblings and cousins	24
7	Женский / Female	15	Абсансы, миоклонии, ГТКП / Absences, myoclonus, GTCS	ЮМЭ у родного и двоюродного сибсов / JME in siblings and cousins	31
8	Мужской / Male	–	–	ЮМЭ у матери, родной сестры матери и двоюродной тети по материнской линии / JME in mother, mother's sister and maternal great aunt	9

Примечание. ГТКП – генерализованные тонико-клонические приступы; ЮМЭ – юношеская миоклоническая эпилепсия.

Note. GTCS – generalized tonic-clonic seizures; JME – juvenile myoclonic epilepsy.

Полноэкзомное секвенирование / Whole-exome sequencing

Геномная ДНК была выделена из периферической крови пациентов с использованием коммерческого набора QIAmp DNA MiniKit (Helicon, Россия) по стандартному для него протоколу на оборудовании центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Экзом пациентов получен обогащением образцов ДНК с помощью коммерческого набора Clinical exome solution v2 (Sophia Genetics, Швейцария) по стандартному протоколу. Обогащенные библиотеки далее секвенировались с использованием платформы MiSeq Illumina: MiSeq Reagent Kit v3 (2×300bp) (Illumina, США) в лаборатории лесной геномики Института фундаментальной биологии и биотехнологии ФГАОУ ВО «Сибир-

ский федеральный университет». Длина полученных парных прочтений составляла не менее 250 пар оснований.

Парные прочтения, полученные после секвенирования, были предоставлены в формате FASTq. Для их анализа применяли специализированную платформу Genomenal: NGS Wizard (Novel Software Systems, Россия). Фильтрацию проводили с использованием двух панелей генов:

1) панель «Наследственные эпилепсии», включающая наиболее полный список ассоциированных с эпилепсией генов (всего 977), разделенных на четыре категории в зависимости от проявления заболевания в фенотипе:

- 84 гена, ассоциированные только с эпилепсией или синдромами эпилепсии в качестве основного симптома,
- 73 гена, ассоциированные с врожденными пороками развития головного мозга и эпилепсией,
- 536 генов, связанных с грубыми нарушениями физического развития или другими системными отклонениями, сопровождающимися эпилептическими приступами,

– 284 гена-кандидата, требующие дальнейшей проверки [21];

2) панель «ЮМЭ», включающая гены, ассоциированные с развитием ЮМЭ: *BRD2*, *CACNB4*, *CHRNA4*, *CLCN2*, *CX36*, *EFHC1*, *GABRA1*, *GABRD*, *JRK*, *ME2*, *GRM4*, *CHRM3* [18].

Приоритизация вариантов и интерпретация биоинформатического анализа / Prioritization of variants and bioinformatic analysis interpretation

Обнаруженные варианты фильтровались с помощью сервиса для автоматической обработки геномных данных NGS Wizard на платформе Genomenal (Novel Software Systems, Россия), обращающейся к базам данных ClinVar [22], nomAD [23], ExAC [24], OMIM [25], Ensembl [26], NCBI [27], UniProt [28]. Варианты были отсортированы

по значению эффекта. Варианты со значением High принимались за патогенные. Это значение получали варианты, приводящие к таким генетическим перестройкам, как frameshift, start lost, splice donor, splice acceptor и stop gained. Найденные варианты были классифицированы с использованием рекомендаций для интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования [29].

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTES

При анализе данных, полученных с использованием общей панели генов эпилепсии, было идентифицировано 59 вариантов, среди них 42 с невыясненной патогенностью, 2 вероятно патогенных и 8 патогенных (табл. 2).

Выявлено гетерозиготное носительство патогенных вариантов в генах рецессивных заболеваний: *SACS*, *AHI1*,

Таблица 2 (начало). Патогенные, вероятно патогенные, доброкачественные и вероятно доброкачественные варианты у пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией (панель «Наследственные эпилепсии»)

Table 2 (beginning). Pathogenic, likely pathogenic, benign, and potentially benign variants in patients with juvenile myoclonic epilepsy (Hereditary Epilepsy Panel)

Ген / Gene	Вариант / Variant	Тип мутации / Type of mutation	Патогенность / Pathogenicity	Пациент (№) / Patient (no.)							
				1	2	3	4	5	6	7	8
Патогенные и вероятно патогенные варианты / Pathogenic and likely pathogenic variants											
SACS	c.5151del	Frameshift	P						+		
DOCK6	c.5939+2T>C	Splice donor	P						+	+	+
AHI1	c.910del	Frameshift	P								+
CEP164	c.347del	Frameshift	LP				+	+			
ANO10	c.132dup	Frameshift	P					+			
POMGNT1	c.1895+1G>T	Splice donor	P			+					
RMND1	c.727del	Frameshift	LP			+					
FLG	c.2362C>T	Stop gained	P				+				
	c.2282_2285del	Frameshift	P	+							
ACTB	c.143del	Frameshift	P	+							
Доброкачественные, вероятно доброкачественные и варианты с неясной патогенностью / Benign, potentially benign and variants of uncertain pathogenicity											
AMPD2	c.1478_1479del	Frameshift	U						+		
NEB	c.23840dup	Frameshift	U						+		
CACNB4	c.588del	Frameshift	U						+		
TTN	c.81231del	Frameshift	U						+		
	c.14254del	Frameshift	U						+		
HIBCH	c.2T>C	Start lost	B	+	+	+	+	+	+	+	+
HSD17B4	c.1434del	Frameshift	U						+		
ASAH1	c.1098+2del	Splice donor	U						+		
ATXN2	c.42del	Frameshift	U					+	+	+	
	c.39_40del	Frameshift	U					+	+	+	
AMPD2	c.1478_1479del	Frameshift	U						+		
NEB	c.23840dup	Frameshift	U						+		
CACNB4	c.588del	Frameshift	U						+		
TTN	c.81231del	Frameshift	U						+		
	c.14254del	Frameshift	U						+		
HIBCH	c.2T>C	Start lost	B	+	+	+	+	+	+	+	+
HSD17B4	c.1434del	Frameshift	U						+		
ASAH1	c.1098+2del	Splice donor	U						+		
ATXN2	c.42del	Frameshift	U					+	+	+	
	c.39_40del	Frameshift	U					+	+	+	

Таблица 2 (окончание). Патогенные, вероятно патогенные, доброкачественные и вероятно доброкачественные варианты у пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией (панель «Наследственные эпилепсии»)

Table 2 (end). Pathogenic, likely pathogenic, benign, and potentially benign variants in patients with juvenile myoclonic epilepsy (Hereditary Epilepsy Panel)

Ген / Gene	Вариант / Variant	Тип мутации / Type of mutation	Патогенность / Pathogenicity	Пациент (№) / Patient (no.)							
				1	2	3	4	5	6	7	8
RAI1	c.837_838del	Frameshift	B	+		+	+	+	+		
	c.840del	Frameshift	B	+		+	+	+	+		
RTTN	c.4638del	Frameshift	U						+		
SLC9A6	c.404del	Frameshift	U						+		
SUCO	c.3307del	Frameshift	U							+	
PRKDC	c.496del	Frameshift	U							+	
DOLK	c.1dup	Frameshift	LB							+	
PEX5	c.147+77_147+121del	Splice donor	U	+	+	+	+	+		+	+
ASPM	c.3169-2_3169-1insAA	Splice donor	U								+
CEP164	c.347dup	Frameshift	U								+
	c.347del	Frameshift	LP				+	+			
POLR3B	c.1106dup	Frameshift	U								+
	c.1127T>A	Stop gained	U								+
COL18A1	c.2126del	Frameshift	U								+
	c.98del	Frameshift	U			+					
SLC4A3	c.470del	Frameshift	U		+			+			
TBP	c.228_229del	Frameshift	B		+	+		+			
	c.231_234del	Frameshift	U			+					
	c.231_240del	Frameshift	U			+					
	c.231del	Frameshift	U		+						
TPK1	c.319del	Frameshift	U					+			
ERCC6	c.1383T>G	Stop gained	U					+			
KMT2A	c.3554del	Frameshift	U					+			
	c.2914dup	Frameshift	U	+							
ATN1	c.1871del	Frameshift	U					+			
RMND1	c.727del	Frameshift	LP			+					
CLN5	c.738del	Frameshift	U			+					
CHD1L	c.1386-2A>G	Splice acceptor	U			+					
TDP2	c.71del	Frameshift	U				+				
MPP7	c.561del	Frameshift	U				+				
VPS35	c.300T>G	Stop gained	U				+				
CERS1	c.327C>A	Stop gained	U				+				
CACNA2D1	c.1835_1836del	Frameshift	U	+							
GNB1	c.612T>A	Stop gained	U		+						
IFIH1	c.1879G>T	Stop gained	LB		+						
MTR	c.2100del	Frameshift	U		+						
NAT8L	c.206del	Frameshift	U		+						
DIAPH1	c.2108dup	Frameshift	U		+						
PRKDC	c.2593del	Frameshift	U		+						
DHTKD1	c.1748_1749insG	Frameshift	U		+						
IQSEC2	c.4157del	Frameshift	U		+						
CACNA2D1	c.1835_1836del	Frameshift	U	+							
GNB1	c.612T>A	Stop gained	U		+						
IFIH1	c.1879G>T	Stop gained	LB		+						
MTR	c.2100del	Frameshift	U		+						
NAT8L	c.206del	Frameshift	U		+						
DIAPH1	c.2108dup	Frameshift	U		+						
PRKDC	c.2593del	Frameshift	U		+						
DHTKD1	c.1748_1749insG	Frameshift	U		+						
IQSEC2	c.4157del	Frameshift	U		+						

Примечание. P (англ. pathogenic) – патогенная; LP (англ. likely pathogenic) – вероятно патогенная; U (англ. uncertain) – неясной патогенности; B (англ. benign) – доброкачественная; LB (англ. likely benign) – вероятно доброкачественная.

Note. P – pathogenic; LP – likely pathogenic; U – uncertain; B – benign; LB – likely benign.

CER164, ANO10, RMND1, POMGNT1, FLG, ACTB (см. табл. 1). Изменения в данных генах могут быть ассоциированы с патологическими фенотипами, для которых наличие эпилептического приступа не является обязательным симптомом. При анализе найденных генетических вариантов у обследованных нами пациентов ассоциации с клинической картиной заболевания не выявлено.

Данные, полученные с использованием панели генов, ассоциированных с развитием ЮМЭ, представлены в **таблице 3**.

У обследованных нами пациентов выявлены миссенс-мутации в генах *CLCN2, EFHC1, JRK, ME2* и frameshift-мутация в гене *CACNB4* (см. табл. 2). Патогенных вариантов в исследуемых генах, ассоциированных с развитием ЮМЭ, в ходе анализа обнаружено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

Большинство патогенных вариантов, ассоциированных с эпилепсией, располагаются в генах, кодирующих субъединицы нейрональных ионных каналов [30], что приводит к гипервозбудимости или недостаточности механизмов торможения нейронов головного мозга.

Ген *GABRG2* кодирует гамма-субъединицу ГАМК-рецепторов. В ряде публикаций сообщалось о следующих однонуклеотидных вариантах (ОНВ) гена *GABRG2*, ассоциированных с развитием различных форм ГЭ: N79S (генетическая эпилепсия (ГЭ) с фебрильными приступами плюс), R82Q (ГЭ с фебрильными приступами плюс), P83S (ГЭ с фебрильными приступами плюс), R177G (GEFS+, ДАЭ), K328M (ГЭ с фебрильными приступами плюс) [31–34]. Эти варианты представляют собой миссенс-мутации, каждая из которых приводила к снижению поверхностной экспрессии субъединицы гамма-2 в комплексе ГАМК-рецептора типа А либо к изменению кинетических свойств канала. Кроме того, описаны нон-сенс-мутации в гене *GABRG2*: Q40X (синдром Драве) [33, 35, 36], R136X (ГЭ с фебрильными приступами плюс) [37], Q390X (ГЭ с фебрильными приступами плюс, синдром Драве) [38], W429X (ГЭ с фебрильными приступами плюс) [39]. Они приводят к снижению или полному

отсутствию поверхностной экспрессии субъединицы гамма-2.

Помимо носительства ОНВ в некоторых исследованиях была обнаружена делеция с.1329delC гена *GABRG2* (ГЭ с фебрильными приступами плюс) [40], появление которой вызывает экспрессию модифицированной субъединицы гамма-2 с удлиненным С-концевым доменом, образовавшимся в результате сдвига рамки считывания, последующего удаления естественного стоп-кодона и дальнейшей элонгации полипептидной цепочки путем транскрибирования некодирующей области. В результате происходит снижение гидрофобных свойств С-концевого домена субъединицы гамма-2.

Также описана мутация в сайте сплайсинга VS6+2T>G [41], приводящая к выпадению экзона 6 гена *GABRG2* и преждевременному образованию стоп-кодона у пациентов с ДАЭ. ОНВ rs211037 (Asn196Asn) гена *GABRG2* выявлен у пациентов с эпилепсией независимо от ее фенотипа – как с ЮМЭ, так и с мезиальной височной эпилепсией. Вариант rs211037 играет важную роль в регуляции транскрипции и регуляции сплайсинга данного гена [42].

Ген *GABRA1* кодирует субъединицу альфа-1 ГАМК-рецептора типа А. Среди миссенс-мутаций в данном гене обнаружены следующие патогенные варианты: exon9322 C>A, приводящий к замене аланина на аспарагин в позиции 322 у пациентов с диагностированной ЮМЭ [12], и 975delC, приводящий к преждевременной термации трансляции в экзоне 8 гена *GABRA1*. Данный патогенный вариант ассоциирован с развитием ДАЭ [43, 44]. Транслированный измененный белок имел пониженную стабильность из-за деградации, связанной с эндоплазматическим ретикуломом [43, 44]. ОНВ 659G>A гена *GABRA1* снижает поверхностную экспрессию зрелого белка и/или эффективность нейротрансмиссера у пациентов с ЮМЭ и ДАЭ [45].

Инсерция K353delins18X гена *GABRA1*, представляющая собой вставку длиной 25 пар оснований, связана с сохранением интронной области в транскрипте, что также приводит к снижению поверхностной экспрессии ионного канала у пациентов с ЮМЭ и ДАЭ [45].

Таблица 3. Патогенные и вероятно патогенные варианты, выявленные у пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией (панель «ЮМЭ»)

Table 3. Pathogenic and likely pathogenic variants identified in patients with juvenile myoclonic epilepsy (JME panel)

Ген / Gene	Вариант / Variant	Тип мутации / Type of mutation	Патогенность / Pathogenicity	Пациент (№) / Patient (no.)							
				1	2	3	4	5	6	7	8
<i>CACNB4</i>	c.588del	Frameshift	U						+		
<i>CLCN2</i>	c.2003C>G	Missense	U	+	+		+		+	+	+
<i>EFHC1</i>	c.475C>T	Missense	U		+	+	+		+	+	
	c.1855A>C	Missense	U	+			+		+	+	+
	c.881G>A	Missense	U	+							
<i>JRK</i>	c.1426A>G	Missense	U	+	+	+	+	+	+	+	+
	c.1495C>T	Missense	U			+					
<i>ME2</i>	c.1349G>A	Missense	U	+			+		+		

Примечание. U (англ. uncertain) – неясной патогенности.

Note. U – uncertain.

Ген *EFHC1*, расположенный на коротком плече 6-й хромосомы, кодирует белок, состоящий из 640 аминокислотных остатков и обладающий апоптозной активностью, с EF-hand мотивом, представляющим собой мотив связывания ионов кальция и не являющийся субъединицей ионного канала. У пациентов с ЮМЭ были обнаружены следующие миссенс-мутации в данном гене: 685T>C, 628G>A, 757G>T, 545G>A, 229C>A, 662G>A [46]. Эффект этих патогенных вариантов был изучен путем трансфекции клеточной культуры гиппокампа мыши вектором, содержащим дикий и мутантные варианты гена. В группе, трансфицированной мутантным вариантом, наблюдалось снижение клеточной смерти по сравнению с контрольной группой [46].

В семейных случаях ЮМЭ были выявлены ОНВ гена *EFHC1*: 685T>C, 1057C>T [47], 755C>A, 1523C>G; делеции: 789del.A, 362del.GAT; нонсенс-мутация: 829C>T [48]. Также в исследовании R. Thounaojam et al. (2017 г.) у пациентов с ЮМЭ обнаружены новые ОНВ 661C>T, 779G>A и 730C>T, приводящие к аминокислотным заменам и формированию преждевременного стоп-кодона: R221C, R260Q и R244STOP соответственно [49].

С другой стороны, D. Pinto et al. (2006 г.) сообщили об отсутствии патогенных ОНВ у 112 голландских пациентов с диагностированной ЮМЭ [50], что может свидетельствовать об отсутствии однозначной ассоциации гена *EFHC1* с развитием ЮМЭ.

Ген *CACNB4* кодирует субъединицу бета-4 потенциал-зависимого кальциевого канала, играющего важнейшую роль в высвобождении нейротрансмиттеров в нейронах головного мозга. Субъединицы бета участвуют в трансмембранном переносе субъединиц альфа при сборке ионного канала. Ген *CACNB4* располагается во 2-й хромосоме в локусе 2q22-23. Обнаружена нонсенс-мутация 1444C>T в гене *CACNB4*, приводящая к формированию преждевременного стоп-кодона R482X и элиминации 38 аминокислот С-концевого домена в семьях с ЮМЭ в качестве основного патологического фенотипа. В том же исследовании выявлена мутация 311G>T в гене *CACNB4*, приводящая к замене цистеина на фенилаланин C104F. Оба варианта вызывают увеличение скорости инактивации ионного канала [51].

CLCN2 – ген, кодирующий потенциал-зависимый хлоридный канал, располагается в локусе 3q26. Он сильно экспрессируется в головном мозге, особенно в нейронах, ингибируемых ГАМК. Предполагается, что *CLCN2* играет важную роль в поддержании низкой внутриклеточной концентрации ионов хлора (Cl⁻), необходимой для ингибирующего ответа ГАМК. Мутации в данном локусе были найдены у пациентов с ЮМЭ, ДАЭ, ИГЭ с тонико-клоническими приступами пробуждения [52]. К. Naug et al. (2003 г.) обнаружили три типа гетерозиготных мутаций, приводящих к преждевременному формированию стоп-кодона, атипичному сплайсингу и небольшой аминокислотной замене [53]. Так, носительство варианта 597insG приводит к сдвигу рамки считывания и преждевременному формированию стоп-кодона в положении 231 [54]. Вариант IVS2-14del11 (делеция 11 пар оснований в интроне 2 рядом с сайтом сплайсинга) вызывает образо-

вание альтернативного продукта сплайсинга с утратой 44 аминокислотных остатков в экзоне 3. Миссенс-мутация 2144G>A обуславливает неконсервативную аминокислотную замену в С-концевом участке белка [54]. А миссенс-мутация 2154G>C в гене *CLCN2* приводит к замене глутамина на аспарагин в позиции 718 [55].

Тем не менее, вопрос об ассоциации гена *CLCN2* с ИГЭ, в т.ч. ЮМЭ, остается дискуссионным. Негативный эффект вышеописанных мутаций не воспроизвелся в исследовании M.I. Niemeyer (2009 г.) [56]. Кроме того, потенциально патогенные варианты гена *CLCN2* были найдены и среди членов контрольных групп, поэтому мутации в *CLCN2* могут быть лишь редкой причиной ИГЭ [57]. В исследовании H. Xie et al. (2019 г.) обнаружена новая миссенс-мутация 481G>A у пациента с ДАЭ, приводящая к замене глицина на серин и потенциально вызывающая изменение мотива селективного фильтра хлоридного ионного канала [58]. По-видимому, патогенные варианты гена *CLCN2* являются минорными, их роль в патогенезе ИГЭ на сегодняшний день неясна.

Однако при популяционной стратификации ассоциированных с ЮМЭ вариантов, выявленных в исследованиях «случай–контроль», результаты не воспроизводились [19].

Ген *BRD2* кодирует бромодоменсодержащий белок 2, локализованный на хромосоме 6p21.3. Нокаут данного гена у мышей приводит к нарушениям в формировании невральнотрубки и головного мозга в эмбриогенезе, а гетерозиготное носительство мутаций в гене повышает риск эпилептогенеза [59]. Исследование ОНВ rs206787 и rs516535 гена *BRD2* не выявило статистически значимых различий между больными ЮМЭ и контрольной группой [60, 61].

Также в настоящее время возможными кандидатами, ассоциированными с ИГЭ, считаются ОНВ гена *GABRB3*: 1437T>G, 897T>C, 541T>C, 66 G>C, 75 G>A (ДАЭ) [62]; гена *SLC12A5*: L246P, G551D (ИГЭ с тонико-клоническими приступами пробуждения) [63]; гена *SLC2A1*: 696G>A, 641T>C (ДАЭ) [64].

К настоящему времени большинство изученных вариантов предрасположенности к ЮМЭ имеют недостаточную доказательную базу. Только rs2029461 гена *GRM4*, rs3743123 гена *CX36* и rs3918149 гена *BRD2* были связаны с ЮМЭ, по крайней мере, в двух независимых исследованиях генов-кандидатов [18]. А rs12059546 гена *CHRM3* показал полногеномное значение для ЮМЭ. Однако эта положительная ассоциация не была воспроизведена в исследовании «случай–контроль», проведенном среди населения Китая [65].

В нашем исследовании не было идентифицировано ни одного патогенного или потенциально патогенного варианта в вышеуказанных генах.

Благодарность / Acknowledgement

Авторы выражают признательность компании Novel Software Systems (Россия) за оказанную помощь в анализе и интерпретации данных, полученных в ходе исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

В последние годы значительные усилия направлены на идентификацию генов предрасположенности к ЮМЭ. В ходе проведенного нами исследования моногенных и/или полигенных патогенных вариантов у обследованных пациентов с ЮМЭ и ребенка пробанда с ЮМЭ не вы-

явлено. Высокая генетическая гетерогенность ЮМЭ может объяснить многочисленные безуспешные попытки найти гены предрасположенности к ЮМЭ. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения вариантов, ассоциированных с развитием ЮМЭ. Достижения в области геномных технологий могут расширить наше понимание генетики ЮМЭ.

ЛИТЕРАТУРА:

- Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Бином; 2019: 896 с.
- Marini C., Scheffer I. E., Crossland K.M., et al. Genetic architecture of idiopathic generalized epilepsy: clinical genetic analysis of 55 multiplex families. *Epilepsia*. 2004; 45 (5): 467–78. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.46803.x>.
- Fisher R.S., Cross J.H., French J.A., et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 522–30. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>.
- Hirsch E., French J., Scheffer I.E., et al. ILAE definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022; 63 (6): 1475–99. <https://doi.org/10.1111/epi.17236>.
- Scala M., Bianchi A., Bisulli F., et al. Advances in genetic testing and optimization of clinical management in children and adults with epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2020; 20 (3): 251–69. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1713101>.
- Helbig I. Genetic causes of generalized epilepsies. *Semin Neurol*. 2015; 35 (03): 288–92. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1552922>.
- Ноговицын В.Ю., Шарков А.А. ЭЭГ при генетических генерализованных эпилепсиях. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2020; 12 (1S): S23–40. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2020.12.1S.S23-S40>.
- Hempelmann A., Taylor K.P., Heils A., et al. Exploration of the genetic architecture of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2006; 47 (10): 1682–90. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00677.x>.
- Vadlamudi L., Andermann E., Lombroso C.T., et al. Epilepsy in twins: insights from unique historical data of William Lennox. *Neurology*. 2004; 62 (7): 1127–33. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000118201.89498.48>.
- Corey L.A., Pellock J.M., Kjeldsen M.J., et al. Importance of genetic factors in the occurrence of epilepsy syndrome type: a twin study. *Epilepsy Res*. 2011; 97 (1-2): 103–11. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2011.07.018>.
- Wallace R.H., Marini C., Petrou S., et al. Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet*. 2001; 28 (1): 49–52. <https://doi.org/10.1038/ng0501-49>.
- Cossette P., Liu L., Brisebois K., et al. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet*. 2002; 31 (2): 184–9. <https://doi.org/10.1038/ng885>.
- Arsov T., Mullen S.A., Rogers S., et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol*. 2012; 72 (5): 807–15. <https://doi.org/10.1002/ana.23702>.
- Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G., et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 512–21. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>.
- Helbig I., Mefford H.C., Sharp A.J., et al. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet*. 2009; 41 (2): 160–2. <https://doi.org/10.1038/ng.292>.
- de Kovel C.G., Trucks H., Helbig I., et al. Recurrent microdeletions at 15q11.2 and 16p13.11 predispose to idiopathic generalized epilepsies. *Brain*. 2010; 133 (Pt. 1): 23–32. <https://doi.org/10.1093/brain/awp262>.
- Dibbens L.M., Mullen S., Helbig I., et al. Familial and sporadic 15q13.3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsy: precedent for disorders with complex inheritance. *Hum Mol Genet*. 2009; 18 (19): 3626–31. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp311>.
- Santos B.P.D., Marinho C.R.M., Marques T.E.B.S., et al. Genetic susceptibility in juvenile myoclonic epilepsy: systematic review of genetic association studies. *PLoS One*. 2017; 12 (6): e0179629. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179629>.
- Mullen S.A., Berkovic S.F. ILAE Genetics Commission. Genetic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2018; 59 (6): 1148–53. <https://doi.org/10.1111/epi.14042>.
- Шнайдер Н.А., Шилкина О.С., Петров К.В. и др. Клинико-генетическая гетерогенность юношеской миоклонической эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2016; 8 (2): 20–36. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2016.8.2.020-036>.
- 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>.
- National Library of Medicine. ClinVar. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/> (дата обращения 23.04.2022).
- Genome Aggregation Database (gnomAD). URL: <https://gnomad.broadinstitute.org> (дата обращения 23.04.2022).
- Exome Aggregation Consortium (ExAC). URL: <https://ngdc.cnc.ac.cn/databasecommons/database/id/3774> (дата обращения 23.04.2022).
- OMIM®. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. URL: <https://www.omim.org> (дата обращения 23.04.2022).
- Ensembl. URL: <https://www.ensembl.org/index.html> (дата обращения 23.04.2022).
- National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> (дата обращения 23.04.2022).
- UniProt. URL: <https://www.uniprot.org> (дата обращения 23.04.2022).
- Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS). *Медицинская генетика*. 2017; 16 (7): 4–17.
- Baulac S., Huberfeld G., Gourfinkel-An I., et al. First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene. *Nat Genet*. 2001; 28 (1): 46–8. <https://doi.org/10.1038/ng0501-46>.
- Huang X., Hernandez C.C., Hu N., et al. Three epilepsy-associated GABRG2 missense mutations at the γ - β interface disrupt GABAA receptor assembly and trafficking by similar mechanisms but to different extents. *Neurobiol Dis*. 2014; 68: 167–79. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.04.015>.
- Shi X., Huang M.C., Ishii A., et al. Mutational analysis of GABRG2 in a Japanese cohort with childhood epilepsies. *J Hum Genet*. 2010; 55 (6): 375–8. <https://doi.org/10.1038/jhg.2010.47>.
- Huang X., Tian M., Hernandez C.C., et al. The GABRG2 nonsense mutation, Q40X, associated with Dravet syndrome activated NMD and generated a truncated subunit that was partially rescued by aminoglycoside-induced stop codon read-through. *Neurobiol Dis*. 2012; 48 (1): 115–23. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.06.013>.
- Ishii A., Kanaumi T., Sohma M., et al. Association of nonsense mutation in GABRG2 with abnormal trafficking of GABAA receptors in severe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2014; 108 (3): 420–32. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2013.12.005>.
- Ishii A., Kanaumi T., Sohma M., et al. Association of nonsense mutation in GABRG2 with abnormal trafficking of GABAA receptors in severe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2014; 108 (3): 420–32. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2013.12.005>.
- Hirose S. A new paradigm of channelopathy in epilepsy syndromes: intracellular trafficking abnormality of channel molecules. *Epilepsy*

- Res. 2006; 70 (1): S206–17. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2005.12.007>.
37. Johnston A.J., Kang J.Q., Shen W., et al. A novel GABRG2 mutation, p.R136*, in a family with GEFS+ and extended phenotypes. *Neurobiol Dis.* 2014; 64: 131–41. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.12.013>.
 38. Harkin L.A., Bowser D.N., Dibbens L.M., et al. Truncation of the GABA(A)-receptor gamma2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet.* 2002; 70 (2): 530–6. <https://doi.org/10.1086/338710>.
 39. Sun H., Zhang Y., Liang J., et al. SCN1A, SCN1B, and GABRG2 gene mutation analysis in Chinese families with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *J Hum Genet.* 2008; 53 (8): 769–74. <https://doi.org/10.1007/s10038-008-0306-y>.
 40. Tian M., Mei D., Freri E., et al. Impaired surface $\alpha\beta\gamma$ GABA(A) receptor expression in familial epilepsy due to a GABRG2 frameshift mutation. *Neurobiol Dis.* 2013; 50: 135–41. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.10.008>.
 41. Kananura C., Haug K., Sander T., et al. A splice-site mutation in GABRG2 associated with childhood absence epilepsy and febrile convulsions. *Arch Neurol.* 2002; 59 (7): 1137–41. <https://doi.org/10.1001/archneur.59.7.1137>.
 42. Balan S., Sathyan S., Radha S.K., et al. GABRG2, rs211037 is associated with epilepsy susceptibility, but not with antiepileptic drug resistance and febrile seizures. *Pharmacogenet Genomics.* 2013; 23 (11): 605–10. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000000>.
 43. Kang J.Q., Shen W., Macdonald R.L. Two molecular pathways (NMD and ERAD) contribute to a genetic epilepsy associated with the GABAA receptor GABRA1 PTC Mutation, 975delC, S326fs328X. *J Neurosci.* 2009; 29 (9): 2833–44. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4512-08.2009>.
 44. Maljevic S., Krampfl K., Cobilanschi J., et al. A mutation in the GABA(A) receptor alpha(1)-subunit is associated with absence epilepsy. *Ann Neurol.* 2006; 59 (6): 983–7. <https://doi.org/10.1002/ana.20874>.
 45. Lachance-Touchette P., Brown P., Meloche C., et al. Novel $\alpha 1$ and $\gamma 2$ GABAA receptor subunit mutations in families with idiopathic generalized epilepsy. *Eur J Neurosci.* 2011; 34 (2): 237–49. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07767.x>.
 46. Suzuki T., Delgado-Escueta A.V., Aguan K., et al. Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet.* 2004; 36 (8): 842–9. <https://doi.org/10.1038/ng1393>.
 47. Annesi F., Gambardella A., Michelucci R., et al. Mutational analysis of EFHC1 gene in Italian families with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia.* 2007; 48 (9): 1686–90. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01173.x>.
 48. 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): 2137–44. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000313149.73035.99>.
 49. Thounaojam R., Langbang L., Itisham K., et al. EFHC1 mutation in Indian juvenile myoclonic epilepsy patient. *Epilepsia Open.* 2017; 2 (1): 84–9. <https://doi.org/10.1002/epi4.12037>.
 50. Pinto D., Louwaars S., Westland B., et al. Heterogeneity at the JME 6p11-12 locus: absence of mutations in the EFHC1 gene in linked Dutch families. *Epilepsia.* 2006; 47 (10): 1743–6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00676.x>.
 51. Escayg A., De Waard 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 (5): 1531–9. <https://doi.org/10.1086/302909>.
 52. D'Agostino D., Bertelli M., Gallo S., et al. Mutations and polymorphisms of the CLCN2 gene in idiopathic epilepsy. *Neurology.* 2004; 63 (8): 1500–2. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000142093.949>.
 53. 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 (4): 527–32. <https://doi.org/10.1038/ng1121>.
 54. Kleefuß-Lie A., Friedl W., Cichon S., et al. CLCN2 variants in idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet.* 2009; 41 (9): 954–5. <https://doi.org/10.1038/ng0909-954>.
 55. Everett K., Chioza B., Aicardi J., et al. Linkage and mutational analysis of CLCN2 in childhood absence epilepsy. *Epilepsy Res.* 2007; 75 (2-3): 145–53. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.05.004>.
 56. Niemeyer M.I., Cid L.P., Sepúlveda F.V., et al. No evidence for a role of CLCN2 variants in idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet.* 2010; 42 (1): 3. <https://doi.org/10.1038/ng0110-3>.
 57. Stogmann E., Lichtner P., Baumgartner C., et al. Mutations in the CLCN2 gene are a rare cause of idiopathic generalized epilepsy syndromes. *Neurogenetics.* 2007; 7 (4): 265–8. <https://doi.org/10.1007/s10048-006-0057-x>.
 58. Xie H., Su W., Pei J., et al. De novo SCN1A, SCN8A, and CLCN2 mutations in childhood absence epilepsy. *Epilepsy Res.* 2019; 154: 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.04>.
 59. Shang E., Wang X., Wen D., et al. Double bromodomain-containing gene Brd2 is essential for embryonic development in mouse. *Dev Dyn.* 2009; 238 (4): 908–17. <https://doi.org/10.1002/dvdy.21911>.
 60. Shilkina O.S., Zobova S.N., Domoratskaya E.A., Dmitrenko D.V. Clinical and genetic characteristics of juvenile myoclonic epilepsy. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2021; 1 (2): 95–105. <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2021-1-2-95-105>.
 61. Шилкина О.С., Шнайдер Н.А., Зобова С.Н. и др. Ассоциация носительства полиморфизмов rs206787 и rs516535 гена *BRD2* и rs3743123 гена *GJD2* с юношеской миоклонической эпилепсией у пациентов европейского происхождения в Сибири. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019; 11 (4): 61–7. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-61-67>.
 62. Tanaka M., Olsen R.W., Medina M.T., et al. Hyperglycosylation and reduced GABA currents of mutated GABRB3 polypeptide in remitting childhood absence epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2008; 82 (6): 1249–61. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.04.020>.
 63. Kearney J.A. Locus heterogeneity in epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Epilepsy Curr.* 2016; 16 (1): 43–5. <https://doi.org/10.5698/1535-7597-16.1.43>.
 64. Larsen J., Johannesen K.M., Ek J., et al. The role of SLC2A1 mutations in myoclonic astatic epilepsy and absence epilepsy, and the estimated frequency of GLUT1 deficiency syndrome. *Epilepsia.* 2015; 56 (12): e203–8. <https://doi.org/10.1111/epi.13222>.
 65. Zhang Y., Qu J., Mao C.X., et al. Novel susceptibility loci were found in Chinese genetic generalized epileptic patients by genome-wide association study. *CNS Neurosci Ther.* 2014; 20 (11): 1008–10. <https://doi.org/10.1111/cns.12328>.

REFERENCES:

1. Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors. 2nd ed. Moscow: Binom; 2019: 896 pp. (in Russ.).
2. Marini C., Scheffer I. E., Crossland K.M., et al. Genetic architecture of idiopathic generalized epilepsy: clinical genetic analysis of 55 multiplex families. *Epilepsia.* 2004; 45 (5): 467–78. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.46803.x>.
3. Fisher R.S., Cross J.H., French J.A., et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017; 58 (4): 522–30. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>.
4. Hirsch E., French J., Scheffer I.E., et al. ILAE definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022; 63 (6): 1475–99. <https://doi.org/10.1111/epi.17236>.
5. Scala M., Bianchi A., Bisulli F., et al. Advances in genetic testing and optimization of clinical management in children and adults with epilepsy. *Expert Rev Neurother.* 2020; 20 (3): 251–69. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1713101>.

6. Helbig I. Genetic causes of generalized epilepsies. *Semin Neurol.* 2015; 35 (03): 288–92. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1552922>.
7. Nogovitsyn V.Yu., Sharkov A.A. EEG in genetic generalized epilepsies. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2020; 12 (1S): S23–40 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2020.12.1S.S23-S40>.
8. Hempelmann A., Taylor K.P., Heils A., et al. Exploration of the genetic architecture of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2006; 47 (10): 1682–90. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00677.x>.
9. Vadmudi L., Andermann E., Lombroso C.T., et al. Epilepsy in twins: insights from unique historical data of William Lennox. *Neurology.* 2004; 62 (7): 1127–33. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000118201.89498.48>.
10. Corey L.A., Pellock J.M., Kjeldsen M.J., et al. Importance of genetic factors in the occurrence of epilepsy syndrome type: a twin study. *Epilepsy Res.* 2011; 97 (1-2): 103–11. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2011.07.018>.
11. Wallace R.H., Marini C., Petrou S., et al. Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet.* 2001; 28 (1): 49–52. <https://doi.org/10.1038/ng0501-49>.
12. Cossette P., Liu L., Brisebois K., et al. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet.* 2002; 31 (2): 184–9. <https://doi.org/10.1038/ng885>.
13. Arsov T., Mullen S.A., Rogers S., et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol.* 2012; 72 (5): 807–15. <https://doi.org/10.1002/ana.23702>.
14. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G., et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017; 58 (4): 512–21. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>.
15. Helbig I., Mefford H.C., Sharp A.J., et al. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet.* 2009; 41 (2): 160–2. <https://doi.org/10.1038/ng.292>.
16. de Kovel C.G., Trucks H., Helbig I., et al. Recurrent microdeletions at 15q11.2 and 16p13.11 predispose to idiopathic generalized epilepsies. *Brain.* 2010; 133 (Pt. 1): 23–32. <https://doi.org/10.1093/brain/awp262>.
17. Dibbens L.M., Mullen S., Helbig I., et al. Familial and sporadic 15q13.3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsy: precedent for disorders with complex inheritance. *Hum Mol Genet.* 2009; 18 (19): 3626–31. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp311>.
18. Santos B.P.D., Marinho C.R.M., Marques T.E.B.S., et al. Genetic susceptibility in juvenile myoclonic epilepsy: systematic review of genetic association studies. *PLoS One.* 2017; 12 (6): e0179629. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179629>.
19. Mullen S.A., Berkovic S.F. ILAE Genetics Commission. Genetic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2018; 59 (6): 1148–53. <https://doi.org/10.1111/epi.14042>.
20. Shnayder N.A., Shilkina O.S., Petrov K.V., et al. Clinical and genetic heterogeneity of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2016; 8 (2): 20–36 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2016.8.2.020-036>.
21. 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>.
22. National Library of Medicine. ClinVar. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/> (accessed 25.04.2022).
23. Genome Aggregation Database (gnomAD). Available at: <https://gnomad.broadinstitute.org> (accessed 23.04.2022).
24. Exome Aggregation Consortium (ExAC). Available at: <https://ngdc.cncb.ac.cn/databasecommons/database/id/3774> (accessed 23.04.2022).
25. OMIM®. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Available at: <https://www.omim.org> (accessed 23.04.2022).
26. Ensembl. Available at: <https://www.ensembl.org/index.html> (accessed 23.04.2022).
27. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> (accessed 23.04.2022).
28. UniProt. Available at: <https://www.uniprot.org> (accessed 23.04.2022).
29. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B., et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants. *Medical Genetics.* 2017; 16 (7): 4–17 (in Russ.).
30. Baulac S., Huberfeld G., Gourfinkel-An I., et al. First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene. *Nat Genet.* 2001; 28 (1): 46–8. <https://doi.org/10.1038/ng0501-46>.
31. Huang X., Hernandez C.C., Hu N., et al. Three epilepsy-associated GABRG2 missense mutations at the γ/β - interface disrupt GABAA receptor assembly and trafficking by similar mechanisms but to different extents. *Neurobiol Dis.* 2014; 68: 167–79. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.04.015>.
32. Shi X., Huang M.C., Ishii A., et al. Mutational analysis of GABRG2 in a Japanese cohort with childhood epilepsies. *J Hum Genet.* 2010; 55 (6): 375–8. <https://doi.org/10.1038/jhg.2010.47>.
33. Huang X., Tian M., Hernandez C.C., et al. The GABRG2 nonsense mutation, Q40X, associated with Dravet syndrome activated NMD and generated a truncated subunit that was partially rescued by aminoglycoside-induced stop codon read-through. *Neurobiol Dis.* 2012; 48 (1): 115–23. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.06.013>.
34. Ishii A., Kanaumi T., Sohda M., et al. Association of nonsense mutation in GABRG2 with abnormal trafficking of GABAA receptors in severe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2014; 108 (3): 420–32. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2013.12.005>.
35. Ishii A., Kanaumi T., Sohda M., et al. Association of nonsense mutation in GABRG2 with abnormal trafficking of GABAA receptors in severe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2014; 108 (3): 420–32. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2013.12.005>.
36. Hirose S. A new paradigm of channelopathy in epilepsy syndromes: intracellular trafficking abnormality of channel molecules. *Epilepsy Res.* 2006; 70 (1): S206–17. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2005.12.007>.
37. Johnston A.J., Kang J.Q., Shen W., et al. A novel GABRG2 mutation, p.R136*, in a family with GEFS+ and extended phenotypes. *Neurobiol Dis.* 2014; 64: 131–41. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.12.013>.
38. Harkin L.A., Bowser D.N., Dibbens L.M., et al. Truncation of the GABA(A)-receptor gamma2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet.* 2002; 70 (2): 530–6. <https://doi.org/10.1086/338710>.
39. Sun H., Zhang Y., Liang J., et al. SCN1A, SCN1B, and GABRG2 gene mutation analysis in Chinese families with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *J Hum Genet.* 2008; 53 (8): 769–74. <https://doi.org/10.1007/s10038-008-0306-y>.
40. Tian M., Mei D., Freri E., et al. Impaired surface $\alpha\beta\gamma$ GABA(A) receptor expression in familial epilepsy due to a GABRG2 frameshift mutation. *Neurobiol Dis.* 2013; 50: 135–41. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.10.008>.
41. Kananura C., Haug K., Sander T., et al. A splice-site mutation in GABRG2 associated with childhood absence epilepsy and febrile convulsions. *Arch Neurol.* 2002; 59 (7): 1137–41. <https://doi.org/10.1001/archneur.59.7.1137>.
42. Balan S., Sathyan S., Radha SK., et al. GABRG2, rs211037 is associated with epilepsy susceptibility, but not with antiepileptic drug resistance and febrile seizures. *Pharmacogenet Genomics.* 2013; 23 (11): 605–10. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000000>.
43. Kang J.Q., Shen W., Macdonald R.L. Two molecular pathways (NMD and ERAD) contribute to a genetic epilepsy associated with the GABAA receptor GABRA1 PTC Mutation, 975delC, S326fs328X. *J Neurosci.* 2009; 29 (9): 2833–44. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4512-08.2009>.
44. Maljevic S., Krampfl K., Cobilanschi J., et al. A mutation in the GABA(A) receptor alpha(1)-subunit is associated with absence epilepsy. *Ann Neurol.* 2006; 59 (6): 983–7. <https://doi.org/10.1002/ana.20874>.
45. Lachance-Touchette P., Brown P., Meloche C., et al. Novel $\alpha 1$ and $\gamma 2$ GABAA receptor subunit mutations in families with idiopathic generalized epilepsy. *Eur J Neurosci.* 2011; 34 (2): 237–49. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07767.x>.
46. Suzuki T., Delgado-Escueta A.V., Aguan K., et al. Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet.* 2004; 36 (8): 842–9. <https://doi.org/10.1038/ng1393>.

47. Annesi F., Gambardella A., Michelucci R., et al. Mutational analysis of EFHC1 gene in Italian families with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2007; 48 (9): 1686–90. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01173.x>.
48. 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): 2137–44. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000313149.73035.99>.
49. Thounaojam R., Langbang L., Itisham K., et al. EFHC1 mutation in Indian juvenile myoclonic epilepsy patient. *Epilepsia Open*. 2017; 2 (1): 84–9. <https://doi.org/10.1002/epi4.12037>.
50. Pinto D., Louwaars S., Westland B., et al. Heterogeneity at the JME 6p11-12 locus: absence of mutations in the EFHC1 gene in linked Dutch families. *Epilepsia*. 2006; 47 (10): 1743–6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00676.x>.
51. Escayg A., De Waard 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 (5): 1531–9. <https://doi.org/10.1086/302909>.
52. D'Agostino D., Bertelli M., Gallo S., et al. Mutations and polymorphisms of the CLCN2 gene in idiopathic epilepsy. *Neurology*. 2004; 63 (8): 1500–2. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000142093.949>.
53. 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 (4): 527–32. <https://doi.org/10.1038/ng1121>.
54. Kleefuß-Lie A., Friedl W., Cichon S., et al. CLCN2 variants in idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet*. 2009; 41 (9): 954–5. <https://doi.org/10.1038/ng0909-954>.
55. Everett K., Chioza B., Aicardi J., et al. Linkage and mutational analysis of CLCN2 in childhood absence epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007; 75 (2-3): 145–53. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2007.05.004>.
56. Niemeyer M.I., Cid L.P., Sepúlveda F.V., et al. No evidence for a role of CLCN2 variants in idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet*. 2010; 42 (1): 3. <https://doi.org/10.1038/ng0110-3>.
57. Stogmann E., Lichtner P., Baumgartner C., et al. Mutations in the CLCN2 gene are a rare cause of idiopathic generalized epilepsy syndromes. *Neurogenetics*. 2007; 7 (4): 265–8. <https://doi.org/10.1007/s10048-006-0057-x>.
58. Xie H., Su W., Pei J., et al. De novo SCN1A, SCN8A, and CLCN2 mutations in childhood absence epilepsy. *Epilepsy Res*. 2019; 154: 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2019.04>.
59. Shang E., Wang X., Wen D., et al. Double bromodomain-containing gene Brd2 is essential for embryonic development in mouse. *Dev Dyn*. 2009; 238 (4): 908–17. <https://doi.org/10.1002/dvdy.21911>.
60. Shilkina O.S., Zobova S.N., Domoratskaya E.A., Dmitrenko D.V. Clinical and genetic characteristics of juvenile myoclonic epilepsy. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2021; 1 (2): 95–105. <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2021-1-2-95-105>.
61. Shilkina O.S., Shnayder N.A., Zobova S.N., et al. Association of the carriage of BRD2 rs206787 and rs516535 and GJD2 rs3743123 polymorphisms with juvenile myoclonic epilepsy in Caucasian patients of Siberia. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019; 11 (4): 61–7 (in Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-61-67>.
62. Tanaka M., Olsen R.W., Medina M.T., et al. Hyperglycosylation and reduced GABA currents of mutated GABRB3 polypeptide in remitting childhood absence epilepsy. *Am J Hum Genet*. 2008; 82 (6): 1249–61. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.04.020>.
63. Kearney J.A. Locus heterogeneity in epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Epilepsy Curr*. 2016; 16 (1): 43–5. <https://doi.org/10.5698/1535-7597-16.1.43>.
64. Larsen J., Johannesen K.M., Ek J., et al. The role of SLC2A1 mutations in myoclonic astatic epilepsy and absence epilepsy, and the estimated frequency of GLUT1 deficiency syndrome. *Epilepsia*. 2015; 56 (12): e203–8. <https://doi.org/10.1111/epi.13222>.
65. Zhang Y., Qu J., Mao C.X., et al. Novel susceptibility loci were found in Chinese genetic generalized epileptic patients by genome-wide association study. *CNS Neurosci Ther*. 2014; 20 (11): 1008–10. <https://doi.org/10.1111/cns.12328>.

Сведения об авторах

Тимечко Елена Евгеньевна – лаборант лаборатории медицинской генетики центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4555-7457>; WoS ResearcherID: CAF-2677-2022; РИНЦ SPIN-код: 2711-7770.

Шилкина Ольга Сергеевна – к.м.н., невролог Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследований мозга Университетской клиники ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3149-507X>; РИНЦ SPIN-код: 1150-7413.

Орешкова Наталья Викторовна – к.б.н., заведующая лабораторией геномных исследований и биотехнологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», старший научный сотрудник лаборатории лесной геномики Научно-образовательного центра геномных исследований Института фундаментальной биологии и биотехнологии ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет» (Красноярск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1435-5083>; WoS ResearcherID: L-5516-2017; Scopus Author ID: 55793767200; РИНЦ SPIN-код: 4149-9633.

Кобаненко Владислав Олегович – студент 5-го курса (медицинская кибернетика) ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3889-1956>; РИНЦ SPIN-код: 1143-4417.

Осипова Елизавета Алексеевна – студентка 5-го курса (медицинская кибернетика) ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4795-7550>.

Шнайдер Наталья Алексеевна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия), ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>; WoS ResearcherID: M-7084-2014; РИНЦ SPIN-код: 1952-3043.

Дмитренко Диана Викторовна – д.м.н., заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>; WoS ResearcherID: H-7787-2016; ПИНЦ SPIN-код: 9180-6623. E-mail: mart2802@yandex.ru.

About the authors

Elena E. Timechko – Laboratory Assistant, Laboratory of Medical Genetics, Center of Collective Usage “Molecular and Cellular Technologies”, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4555-7457>; WoS ResearcherID: CAF-2677-2022; RSCI SPIN-code: 2711-7770.

Olga S. Shilkina – MD, PhD, Neurologist, Neurological Center of Epileptology, Neurogenetics and Brain Research, University Clinic, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3149-507X>; RSCI SPIN-code: 1150-7413.

Natalya V. Oreshkova – PhD (Biol.), Head of Laboratory of Genomic Research and Biotechnology, Federal Research Center “Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”; Senior Researcher, Laboratory of Forest Genomics, Scientific and Educational Center for Genomic Research, Institute of Fundamental Biology and Biotechnology, Siberian Federal University (Krasnoyarsk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1435-5083>; WoS ResearcherID: L-5516-2017; Scopus Author ID: 55793767200; RSCI SPIN-code: 4149-9633.

Vladislav O. Kobanenko – 5th-Year Student (Medical Cybernetics), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3889-1956>; RSCI SPIN-code: 1143-4417.

Elizaveta A. Osipova – 5th-Year Student (Medical Cybernetics), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4795-7550>.

Natalya A. Shnayder – Dr. Med. Sc., Professor, Leading Researcher, Center of Collective Usage “Molecular and Cellular Technologies”, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia); Leading Researcher, Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>; WoS ResearcherID: M-7084-2014; RSCI SPIN-code: 1952-3043.

Diana V. Dmitrenko – Dr. Med. Sc., Chief of Chair of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Professional Education, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>; WoS ResearcherID: H-7787-2016; RSCI SPIN-code: 9180-6623. E-mail: mart2802@yandex.ru.