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

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2019 Том 11 №4

EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2019 Vol. 11 №4 www.epilepsia.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

(cc) BY-NC-SA

DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.379-387
ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

Эффективность экзомного секвенирования в диагностике эпилепсии у детей

Кожанова Т.В.[1,2], Жилина С.С.[1,2], Мещерякова Т.И.[1], Осипова К.В.[1], Айвазян С.О.[1], Притыко А.Г.[1,2]

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города 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

Введение. Эпилепсия является неврологическим расстройством, характеризующимся повторяющимися неспровоцированными приступами. В настоящее время считается, что 70-80% случаев эпилепсии имеют генетическую причину.

Цель – выявление генетической причины фармакорезистентной эпилепсии у детей.

Материалы и методы. Обследованы 52 пациента с эпилепсией, задержкой психомоторного и речевого развития. При проведении молекулярно-генетического исследования использовалась методика секвенирования последующего поколения NGS (англ. – next generation sequencing): таргетное экзомное секвенирование – панель генов «Наследственная эпилепсия» и полноэкзомное секвенирование.

Результаты. У 30 (57,7%) пациентов выявлены мутации в генах. У 22 пациентов не обнаружено мутаций, что, вероятно, предполагает либо негенетическую природу заболевания, либо присутствие варианта нуклеотидной последовательности в некодирующей части гена (интрон), которая не попадает в регион покрытия при использовании данной технологии или хромосомной перестройки.

Заключение. Полученные данные иллюстрируют клиническую диагностическую значимость полноэкзомного секвенирования и показывают эффективное взаимодействие врача-эпилептолога и врача-генетика в отборе пациентов. Выявление генетической причины заболевания имеет большое значение для медико-генетического консультирования и определения стратегии противоэпилептической терапии в данной группе пациентов.

Ключевые слова

Эпилепсия, эпилептическая энцефалопатия, экзомное секвенирование, медико-генетическое консультирование, противоэпилептическая терапия.

Статья поступила: 30.07.2019 г.; **в доработанном виде:** 03.09.2019 г.; **принята к печати:** 11.11.2019 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Кожанова Т.В., Жилина С.С., Мещерякова Т.И., Осипова К.В., Айвазян С.О., Притыко А.Г. Эффективность экзомного секвенирования в диагностике эпилепсии у детей. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (4): 379-387. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.379-387.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Significance of exome sequencing for diagnosis of epilepsy in children

Kozhanova T.V.[1,2], Zhilina S.S.[1,2], Mescheryakova T.I.[1], Osipova K.V.[1], Ayvazyan S.O.[1], Prityko A.G.[1,2]

[1] St. Luka's Clinical Research Center for Children (38, Aviatorov str., Moscow 119620, Russia)

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

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

Abstract

Introduction. Epilepsy is a neurological disorder characterized by periodic seizure attacks. Around 70–80% of epilepsy cases have a hereditary component.

Aim: to identify the genetic factors of pharmacoresistant epilepsy in children.

Materials and methods. Fifty two patients with epilepsy and psychomotor / speech retardation were examined. We used the next generation sequencing (NGS) technique, which is the targeted exome sequencing, the "Hereditary epilepsy" panel of genes, and the whole exome sequencing assay.

Results. Mutations were detected in 30 (57.7%) patients, while 22 patients had no mutations. In the latter cases, either epilepsy was of non-hereditary nature or the tested nucleotide sequence was located in the non-coding part of the gene (intron); in addition, a chromosomal rearrangement could be involved.

Conclusion. The obtained data illustrate a diagnostic significance of the whole exome sequencing and encourage the interaction between an epileptologist and a geneticist in the diagnostic procedure. Identification of the genetic base of the disease is of great importance for genetic counseling and for selecting an antiepileptic therapy in this group of patients.

Key words

Epilepsy, epileptic encephalopathy, exome sequencing, genetic counseling, antiepileptic therapy.

Received: 30.07.2019 г.; **in the revised form:** 03.09.2019; **accepted:** 11.11.2019.

Conflict of interests

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

Authors contributed equally to this article.

For citation

Kozhanova T.V., Zhilina S.S., Mescheryakova T.I., Osipova K.V., Ayvazyan S.O., Prityko A.G. Significance of exome sequencing for diagnosis of epilepsy in children. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019; 11 (4): 379-387. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.379-387 (in Russ.).

Введение / Introduction

Эпилепсия является неврологическим расстройством, характеризующимся повторяющимися неспровоцированными приступами. Распространенность данной патологии составляет 4-8 на 1000 новорожденных, а риск развития судорог в течение жизни – 3% в общей популяции [1,2]. Эпилепсия обычно рассматривается как мультифакториальное заболевание, где судороги могут быть только симптомом комплексного синдрома. В 90-х гг. выдвигалась гипотеза генетической причины некоторых форм эпилепсии, которая была подтверждена с помощью генного картирования в отягощенных семьях [3-6].

Ранние инфантильные эпилептические энцефалопатии (ЭЭ) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующуюся ранним началом и наличием резистентных к терапии судорог с высоким уровнем инвалидизации и смертности. Существует значительная степень сопутствующих состояний, связанных с ЭЭ, которые включают задержку развития, двигательные расстройства, аутизм и поведенческие проблемы [2].

В настоящее время считается, что 70-80% случаев эпилепсии имеют генетическую причину, в то время как оставшиеся 20-30% ассоциированы с приобретенными состояниями, такими как инсульт, черепно-мозговая травма и опухоли головного мозга [6].

Выделяют моногенные формы эпилепсии, обусловленные мутацией в одном гене (например, мутации гена *SCN1A* при синдроме Драве) и полигенные формы, как результат мутаций в нескольких генах [2]. В настоящее время генетические причины эпилепсии разделяют на две категории: гены и локусы, связанные с первичной эпилепсией, и гены, связанные с неврологическими расстройствами, при которых эпилепсия может быть одним из симптомов [7].

Высокопроизводительное секвенирование (секвенирование последующего поколения – англ. – next generation sequencing, NGS) способствовало открытию большого количества генов эпилепсии. На сегодняшний день широкомасштабные исследования идентифицировали не только генные мутации, но и хромосомные перестройки, которые могут привезти к развитию судорожного синдрома [8]. Berkovic S.F. с соавт. (2015) отметил, что генетическое тестирование должно быть одним из основных исследований в практике клинической диагностики эпилептических синдромов [9].

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

В обзорной статье по проблеме генетических аспектов эпилепсии Wang J. с соавт. (2017) показали, что с развитием судорог ассоциированы 977 генов: 84 гена, вызывающих эпилепсию как основной симптом; 73 гена, связанных с развитием мозга и эпилепсией; 536 генов, связанных с эпилепсией, где судороги являются симптомом другого неврологического расстройства, и 284 гена потенциальной эпилепсии [10]. Мозаичные мутации в известных генах, ассоциированных с эпилепсией, таких как *SCN1A* и *SLC6A1*, также были идентифицированы как причина судорог [11,12] (Shi с соавт. (2012), Halvorsen с соавт. (2016).

В исследовании Stosser M. с соавт. (2017) частота мозаицизма при обследовании 893 пробандов с эпилепсией в отношении девяти различных генов, включая *CDKL5, GABRA1, GABRG2, GRIN2B, KCNQ2, MECP2, PCDH19, SCN1A* и *SCN2A,* составила 3,5% [13]. Мозаицизм, как считается, является недооцененной причиной генетических нарушений из-за проблем, связанных с его обнаружением, хотя существуют многочисленные исследования, направленные на улучшение его выявления с использованием NGS-технологии [13]. Кроме того, мозаицизм не ограничен только мутациями одного гена или мтДНК, но также может наблюдаться при хромосомных аномалиях и вариациях числа копий [14].

NGS является относительно новой технологией, которая в настоящее время применяется для генетического тестирования. NGS имеет потенциал для поиска причинных мутаций, в т.ч. возникшей *de novo*, новых и семейных мутаций, связанных с судорожными синдромами и возникших вследствие вариабельных фенотипических проявлений, и значительно улучшает молекулярную диагностику.

В настоящее время технология NGS включает использование в генетической диагностике эпилепсии целевых генных панелей, секвенирование всего экзома – ПЭС (whole exome sequencing – WES) и секвенирование всего генома – ПГС (whole genome sequencing – WGS). Кастомные генные панели позволяют проводить скрининг нескольких потенциально клинически значимых генов и проводить фенотип-генотипические корреляции [15]. WES фокусируется на белок-кодирующих областях в геноме, что составляет приблизительно 1-2% генома и выявляет 85% мутаций, связанных с заболеванием [16]. WGS предоставляет информацию о целом геноме (как кодирующих, так и некодирующих областях), обеспечивая дополнительной информацией о мутациях в регуляторных регионах, а также о вариациях числа копий с более высокой эффективностью, чем WES [15,17]. 99% генома содержит нетранслируемые области, которые могут играть регуляторную роль (например, некодирующие РНК или сайты связывания транскрипции) вместе с потенциальными сайтами кодирования белка, которые еще не аннотированы как гены [18,19]. Влияние вариантов нуклеотидной последовательности, обнаруженных в некодирующих регионах, в настоящее время не совсем понятно, однако возможно, что один или их комбинация может оказывать значительное влияние на патологию таких состояний, как эпилепсия. Это наиболее очевидно для некодирующих вариантов, которые могут влиять на уровни экспрессии или сплайсинга мРНК. Растущее число генетических вариантов имеют прогностическую и терапевтическую значимость с точки зрения персонализированной медицины.

Цель – выявление генетической причины фармакорезистентной эпилепсии у детей.

Материалы и методы / Materials and Methods

Совместно с врачами-эпилептологами отобрано 52 пациента детского возраста с эпилепсией, задержкой психомоторного и речевого развития, наблюдающихся в психоневрологическом отделении ГБУЗ НПЦ СМПД ДЗМ.

Принципы отбора пациентов

С целью описания клинической картины заболевания пациентам выполнялась подробная фенотипическая оценка, видеоэлектроэнцефалография (видео-ЭЭГ), компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга.

Основными клиническими и диагностическими критериями для назначения таргетного экзомного секвенирования и полноэкзомного секвенирования у пациентов были: повторяющиеся судороги, начинающиеся в возрасте до года или после шести лет, протекающие с необычной тяжестью течения, в т.ч. со склонностью к статусному характеру приступов; подозрение по клиническим и лабораторным данным на генетически гетерогенное наследственное заболевание; выявление природы вероятно генетически обусловленных эпилепсий со схожим фенотипом (например, эпилептические энцефалопатии); сочетание эпилепсии с врожденными пороками развития, малыми аномалиями развития, задержкой психического развития или расстройствами аутистического спектра, резистентность к антиэпилептическим препаратам (АЭП), фенотипические особенности и данные видео-ЭЭГ, КТ, МРТ (отсутствие лицевых и скелетных дизморфий, мультифокальная эпилептическая активность на ЭЭГ и отсутствие структурных изменений при визуализации мозга).

Молекулярно-генетическое исследование

При проведении молекулярно-генетического исследования использовалась методика NGS (таргетное экзомное секвенирование – панель генов «Наследственная эпилепсия» и полноэкзомное секвенирование) на оборудовании компании Illumina (США).

Этические аспекты

У всех родителей пациентов получено письменное информированное согласие на проведение генетического тестирования.

Результаты / Results

Пациенты находились на длительном наблюдении и терапии в психоневрологическом отделении ГБУЗ НПЦ СМПД ДЗМ. С учетом генетической гетерогенности и кли-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

нического полиморфизма ранней эпилептической энцефалопатии у детей нецелесообразно проведение последовательного секвенирования отдельных известных генов.

22 пациентам с целью поиска мутаций в генах, ассоциированных с развитием судорожного синдрома, задержкой психомоторного и речевого развития, было выполнено таргетное экзомное секвенирование (панель генов «Наследственная эпилепсия»). У 10 (45,5%) пациентов выявлены мутации в следующих генах: *CLCN2*, *KIAA2022, SETD5, DOCK7, PIGN, HCN1, GRIN2B, SCN1A, ADNP, MECP2*. В **таблице 1** представлен спектр мутаций в генах, выявленных у пациентов.

30 пациентов были обследованы с использованием полноэкзомного секвенирования. В **таблице 2** представлен спектр мутаций в генах, выявленных у пациентов. У 20 пациентов (66,7%) были выявлены патогенные варианты в следующих генах: *PCDH19*, *NECAP1*, *CEP290*, *ATAD3A*, *CHAMP1*, *GUF1*, *SCN1A*, *TNRC6A*, *HIVEP2*, *ASH1L*, *ALG13*, *IQSEC2*, *TRIO*, *TSC2*, *STXBP1*, *FGF12*, *EFHC1*, *KCNQ2*, *KCNC1*, *CDH15*, *MECP2*, *BRPF1*.

У 22 пациентов не обнаружено мутаций, что, вероятно, предполагает либо негенетическую природу заболевания, либо присутствие варианта нуклеотидной последовательности в некодирующей части гена (интрон), которая не попадает в регион покрытия при использовании данной технологии или хромосомной перестройки.

Клинический случай

Особого внимания заслуживает интересный клинический случай выявления у пациента с тяжелым течением эпилепсии мутаций в нескольких генах, ассоциированных с ранней инфантильной эпилептической энцефалопатией.

Пациент Д., мальчик, 5 лет 4 мес. Клинический диагноз: G40.3. Эпилепсия криптогенная генерализованная, фармакорезистентное течение. Дебют заболевания – в возрасте 9 мес., когда на фоне ОРВИ и повышения температуры у ребенка впервые возник судорожный приступ, сопровождающийся нарушением сознания, цианозом, нарушением дыхания, слюнотечением, запрокидыванием головы и глаз вверх, тонико-клоническими подергиваниями, длительностью до 5 мин. Назначена противосудорожная терапия вальпроевой кислотой на фоне которой приступы продолжались в 2 года при появлении катаральных явлений и повышения температуры. В три и четыре года у ребенка отмечалось по пять приступов в год. Врачами-эпилептологами было принято решение о смене АЭП с вальпроевой кислоты на леветирацетам. Ремиссия – в течение одного года на фоне приема леветирацетама. В возрасте пяти лет наблюдалось восемь приступов в виде замирания, заведения глаз вверх без длительного нарушения сознания.

По данным видео-ЭЭГ (5 лет 4 мес.) – единичные диффузные разряды комплексов «спайк-волна» амплитудой до 600 мкВ с низкоамплитудным полиспайковым компонентном бифронтально на фоне крайне низкого индекса эпилептиформной активности. МРТ головного мозга – без патологии. Фенотипически – без особенностей, психоречевое развитие по возрасту, в поведении – гиперактивен.

При проведении полноэкзомного секвенирования выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности в 26-м экзоне гена *SCN1A* в гетерозиготном состоянии, приводящий к образованию стоп-кодона в 1629-й позиции. Мутации в гене *SCN1A* в гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с «Ранней эпилептической энцефалопатией, тип 6 (синдром Драве)» (Epileptic encephalopathy, early infantile, 6 (Dravet syndrome); MIM: #607208) и у пациентов с «Генерализованной эпилепсией с фебрильными судорогами плюс, тип 2 (Epilepsy,

Таблица 1. Мутации в генах, выявленные у пациентов методом таргетного экзомного секвенирования (N=22).

Table 1. Gene mutations detected by targeted exome sequencing (22 patients).

№	Ген	Мутация	Заболевание (OMIM)
1	*SETD5*	p.Pro572fs Heterozygous	Аутосомно-доминантная умственная отсталость (MIM: #615761)
2	*DOCK7*	c.1872-8G>T Heterozygous	Ранняя эпилептическаая энцефалопатия, тип 23 (MIM: #615859)
3	*PIGN HCN1*	p.Glu416fs Heterozygous c.1434+5G>A Heterozygous p.Ser403Leu Heterozygous	Множественные врожденные аномалии – гипотония – судороги (MIM: #614080) Ранняя эпилептическая энцефалопатия, тип 24 (MIM: #615871)
4	*GRIN2B*	p.Arg1241Trp Heterozygous	Ранняя эпилептическая энцефалопатия, тип 27 (MIM: #616139)
5	*CLCN2*	p.Tyr134X	Ювенильная миоклоническая, абсансная эпилепсия и идиопатическая генерализованная эпилепсия (MIM: #607628)
6	*SCN1A*	p.Arg377Pro	Ранняя эпилептическая энцефалопатия, тип 6, Синдром Драве (MIM: #607208) Генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами плюс, тип 2 (MIM: #604403)
7	*SCN1A*	p.Arg613X	Ранняя эпилептическая энцефалопатия, тип 6, синдром Драве (MIM: #607208) Генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами плюс, тип 2 (MIM: #604403)
8	*KIAA2022*	p.Leu250fs	Х-сцепленная умственная отсталость, тип 98 (MIM: # 300912)
9	*ADNP*	p.Ala1017fs	Helsmoortel-Van der Aa syndrome (MIM: # 615873)
10	*MECP2*	p.Pro164Arg	Синдром Ретта (MIM: #312750)

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Таблица 2. Мутации в генах, выявленные у пациентов методом полноэкзомного секвенирования (N=30).

Table 2. Gene mutations detected by full exome sequencing (30 patients).

№	Ген	Мутация	Заболевание (OMIM)
1	*NECAP1*	p.Val19Ala гетерозигота	Ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия тип 21 (MIM: #615833)
2	*CEP290* *CEP290*	p.Ile556Phefs p.Ser1387Leufs Компаунд гетерозигота	Синдром Жубера, тип 5 (MIM: # 610188)
3	*ATAD3A*	p.Lys568Met гетерозигота	Harel-Yoon синдром (MIM: #617183)
4	*CHAMP1*	p.Arg272Trp гетерозигота	Умственная отсталость, тип 40 (MIM: #616579)
5	*GUF1*	p.Ile95Val гетерозигота	Ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия, тип 40 (MIM: #617065)
6	*PCDH19*	p.Glu189X гетерозигота	Ранняя эпилептическая энцефалопатия, тип 9 (MIM: #300088)
7	*SCN1A*	p.Leu1629X гетерозигота	Ранняя эпилептическая энцефалопатия, тип 6, синдром Драве (MIM: #607208) Генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами плюс, тип 2 (MIM: #604403)
8	*TNRC6A*	p.Met1021Leu гетерозигота	Эпилепсия семейная взрослая миоклоническая (MIM: #618074)
9	*HIVEP2*	p.Gln2359Glu гетерозигота	Умственная отсталость, тип 43 (MIM: #616977)
10	*ASH1L*	p.Tyr2049Phe гетерозигота	Умственная отсталость, тип 52 (MIM: #617796)
11	*ALG13* *IQSEC2*	p.Asn107Ser гетерозигота p.Arg898Trp гетерозигота	Ранняя эпилептическая энцефалопатия, тип 36 (MIM: #300884) Х-сцепленная умственная отсталость, тип 78 (MIM: #309530)
12	*TRIO* *TSC2*	p.Pro2493Ala гетерозигота Gly543Ser гетерозигота	Умственная отсталость, тип 44 (MIM: #617061) Туберозный склероз, тип 2 (MIM: #613254)
13	*STXBP1*	c.429+2T>C гетерозигота	Ранняя эпилептическая энцефалопатия, тип 4 (MIM: #612164)
14	*FGF12*	p.Arg114His гетерозигота	Ранняя эпилептическая энцефалопатия, тип 47 (MIM: #617166)
15	*FGF12*	p.Thr181Ala гетерозигота	Ранняя эпилептическая энцефалопатия, тип 47 (MIM: #617166)
16	*EFHC1*	p.Thr30Met гетерозигота	Ювенильная абсансная эпилепсия (MIM: #607631) Ювенильная миоклоническая эпилепсия (MIM: #254770)
17	*KCNQ2* *KCNC1*	c.1632-1G>A гетерозигота p.Ala195Thr гетерозигота	Ранняя эпилептическая энцефалопатия, тип 7 (MIM: #613720) Прогрессирующая миоклоническая эпилепсия (MIM: # 616187)
18	*CDH15*	p.Arg775Gln гетерозигота	Умственная отсталость, тип 3 (MIM: #612580)
19	*MECP2*	p.Pro387fs гетерозигота	Синдром Ретта (MIM: # 312750)
20	*BRPF1*	p.Arg1199Cys гетерозигота	Интеллектуальные нарушения в сочетании с дисморфическими чертами лица и птозом (MIM: #617333)

generalized, with febrile seizures plus, type 2; MIM: #604403). Выявленный вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в контрольных выборках 1000 геномов, ExAc и gnomAD.

Выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности в 46-м экзоне гена *CACNA1A* в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 2237-й позиции белка. Мутации в гене *CACNA1A* в гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с «Ранней эпилептической энцефалопатией, тип 42» (Epileptic encephalopathy, early infantile, 42; MIM: #617106). Выявленный вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в контрольных выборках 1000 геномов, ExAc и gnomAD. Алгоритмы предсказания патогенности расценивают данный вариант как «вероятно патогенный».

Выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности в 14-м экзоне гена *CDKL5* в гемизиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 693-й позиции белка. Мутации в гене *CDKL5* в гемизиготном состоянии описаны у мальчиков и в гетерозиготном состоянии у девочек с «Ранней эпилептической энцефалопатией, тип 2» (Epileptic encephalopathy, early infantile, 2; MIM# 300672). Выявленный вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в контрольных выборках 1000 геномов, ExAc и gnomAD. Алгоритмы предсказания патогенности расценивают данный вариант как «вероятно патогенный».

Выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности в 19-м экзоне гена *DNM1* в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 677-й позиции белка. Мутации в гене *DNM1* в гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с «Ранней эпилептической энцефалопатией, тип 31» (Epileptic encephalopathy, early infantile, 31; MIM: #616346). Частота выявленного варианта нуклеотидной последовательности в контрольной выборке gnomAD составляет 0,001220%. Алгоритмы предсказания патогенности расценивают данный вариант как «вероятно патогенный».

Выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности в 11-м экзоне гена *GABRA1* в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 359-й позиции белка. Мутации в гене *GABRA1* в гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с «Ранней эпилептической энцефалопатией, тип 19» (Epileptic encephalopathy,

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

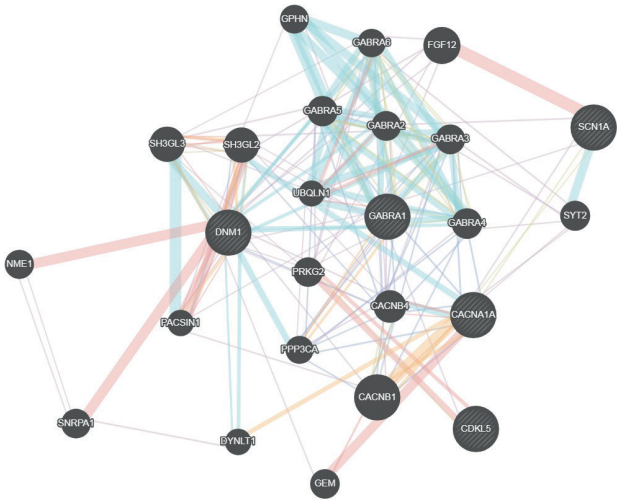
early infantile, 19; MIM# 615744). Выявленный вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в контрольных выборках 1000 геномов, ExAc и gnomAD. Алгоритмы предсказания патогенности расценивают данный вариант как «вероятно патогенный».

В дальнейшем с помощью программы построения генной сети GeneMANIA (Университет Торонто, Канада) (приложение, позволяющее предсказать функцию наборов генов) было показано функциональное взаимодействие между генами, мутации в которых были выявлены у нашего пациента (**рис. 1**).

На рисунке 1 показана коэкспрессия генов, в которых были обнаружены мутации в случае нашего пациента. Патогенные мутации в нескольких генах, вовлеченных в патогенез эпилепсии, могут привести к нарушению коэкспрессии генов и работы целой генной сети, которая необходима для нормального функционирования головного мозга, и, таким образом, явиться причиной не только тяжелой формы ЭЭ, но и развития фармакорезистентности к проводимой терапии. Системная биология и анализ генной сети являются мощными подходами для объяснения молекулярных процессов и путей, лежащих в основе заболевания. Использование профиля транскрипции всего генома в тканях, имеющих отношение к заболеванию, анализ коэкспрессии генов в генной сети может идентифицировать генные модули (то есть наборы совместно экспрессируемых генов) в качестве кандидатов и движущей силы заболевания. На сегодняшний день применение методологии коэкспрессии генов сети при эпилепсии выявило гены сети проконвульсивного воспаления у человека в гиппокампе и идентифицировало перекрывание между генами, мутации в которых приводят к ЭЭ и которые способствуют нарушению интеллектуального развития [20]. Системная интеграция различных геномных баз данных, включая данные по экспрессии генов мозга, мутациям *de novo* для редких моногенных форм эпилепсии и данные GWAS о распространенности эпилепсии, выявила конвергенцию генетической предрасположенности к эпилепсии в сети регуляции генов (M30). Сеть M30 состоит из 320 генов, которые совместно экспрессируются в человеческом мозге. Авторы отметили, что редкие *de novo*-мутации при моногенной эпилепсии преимущественно воздействуют на наиболее сильно связанные гены в сети. Эти результаты подтверждают общий патогенез между редкими и полигенными формами эпилепсии. Функционально генная сеть M30 высоко обогащена генами, участвующими в нервных процессах и синаптической функции. Сеть высоко выражена в интернейронах и пирамидных нейронах, обогащена генами, которые подавляются в эпилептическом гиппокампе при гетерогенных формах эпилепсии, и экспрессия генов M30 значительно отрицательно коррелирует с судорогами. Данные результаты предполагают, что генная сеть M30 может играть роль в поддержании гомеостатического баланса между возбуждением и торможением в головном мозге, которое, будучи нарушено либо генетическим изменением, либо измененной экспрессией, способствует восприимчивости к эпилепсии и судорогам [20].

Обсуждение / Discussion

Высокопроизводительные методы все более внедряются в практику лабораторных исследований, однако для их полноценного и экономически обоснованного применения необходим грамотный дизайн исследования, выбор метода, наиболее подходящего целям исследования – выявления или подтверждения генетической природы идиопати-



Functions
N/A

Networks
- Physical Interactions
- Co-expression
- Predicted
- Co-localization
- Pathway
- Genetic Interactions
- Shared protein domains

Рисунок 1. Пациент Д., мальчик, 5 лет 4 мес., с тяжелым течением эпилепсии и выявленными мутациями в нескольких генах, ассоциированными с ранней инфантильной эпилептической энцефалопатией. Функциональное взаимодействие между генами.

Все представленные на рисунке гены, а также гены, мутации в которых были обнаружены у нашего пациента (SCN1A, CACNA1A, CDKL5, DNM1, GABRA1), оновременно экспрессируются и вовлечены в патологический процесс, обуславливающий развитие эпилептической энцефалопатии.

Figure 1. Patient D., male, 5y 4mo old; severe epilepsy and mutations in several genes associated with early infantile epileptic encephalopathy. The functional interaction between the genes was shown: In this patient, there was a co-expression of genes in which mutations were detected.

All genes shown in the Figure, as well as the genes with mutations found in this patient (SCN1A, CACNA1A, CDKL5, DNM1, GABRA1), are simultaneously expressed and involved in the pathological process, associated with the development of epileptic encephalopathy.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

ческой или симптоматической эпилепсии. Однако наибольшую сложность представляет анализ, интерпретация полученных результатов исследования и заключение, что именно та или иная найденная мутация является причиной заболевания и может объяснять тяжесть его протекания. При увеличении числа генов в патогенезе заболевания и/или при увеличении получаемой в результате высокопроизводительного секвенирования информации также увеличиваются усилия, необходимые для корректной интерпретации полученных результатов [9-18].

Важность коллегиального подхода

Необходимо принимать во внимание, что интерпретация результатов проводится на основе информации, присутствующей в научной литературе или биомедицинских базах данных, тогда как значительное число находок никак не охарактеризовано. Решающее значение в постановке диагноза играют совместные и коллегиальные действия врача-генетика и лечащего врача при генофенотипических сопоставлениях. Причем врач-генетик обязан соблюдать ряд профессиональных требований и правил: принимать самостоятельное решение в выборе методов генетических исследований; помнить, что «последнее слово» в постановке окончательного врачебного диагноза наследственного или врожденного заболевания принадлежит исключительно врачу-генетику; в случае планирования последующего деторождения здорового ребенка в семье консультируемого лица, в которой уже диагностировано моногенное заболевание, врач обязан подтвердить или отвергнуть факт гетерозиготного носительства будущими родителями генов данного заболевания (особенно при тяжелых наследственных болезнях обмена) и только на этой основе делать заключение о прогнозе здоровья потомства.

Влияние на тактику ведения больных

Выявление генетической причины эпилепсии при использовании NGS-технологии является не только доказательной базой для постановки точного диагноза, но и при ряде форм эпилепсии позволяет назначить соответствующую терапию у таких пациентов. Так, например, как это было это отмечено в отношении вариантов в гене *ALDH7A1*, ассоциированных с развитием пиридоксин-зависимой эпилепсии, где возможна терапия препаратами витамина B6; при синдроме дефицита GLUT1 (ген *SLC2A1*), где положительный эффект достигается при использовании кетогенной диеты [21,22].

В настоящее время диагностический показатель ПЭС достигает примерно 25% у пациентов без предварительного диагноза [23,24]. Это выше чем при использовании других генетических тестов, включая хромосомные исследования (анализ кариотипа, 5-10%) и ХМА (15-20%) [24]. Интересно, что исследование менделевских заболеваний также установило, что ПЭС позволяет диагностировать расстройства со специфическими неврологическими проявлениями у 31% пациентов, а диагностическая эффективность ПЭС в педиатрической практике при неспецифической картине заболевания составляет 34% по сравнению с 8% при применении ХМА [23]. В других исследованиях аутизма и умственной отсталости диагностический показатель достигал ~40 и 60%, соответственно, при использовании ПЭС и ПГС [17,25,26].

С развитием технологий NGS, ПЭС и ПГС может быть более эффективным в клинической практике, чем генные панели с целью установления диагноза или выявления причинной мутации.

Интеграция генетического и геномного анализа в клиническую практику для установления четких молекулярных диагнозов для ранее не диагностированных пациентов поможет избежать дальнейшей ненужной диагностики и, следовательно, приведет к большей экономии расходов на здравоохранение с течением времени, а также будет служить в качестве биомаркера для исхода болезни и решения о терапии. Тем не менее до начала генетического исследования пациенты и члены их семей должны быть проинформированы об этических проблемах, которые могут возникать из результатов генетического тестирования, а также других аспектах, таких как технические ограничения метода, правовые нормы и расходы на генетическое тестирование.

Эпилепсия является неврологической патологией, которая особенно часто встречается у пациентов с нарушениями умственного развития. Распространенность эпилепсии среди пациентов с умственной отсталостью (УО) составляет около 22,2%, при этом показатель распространенности возрастает с тяжестью заболевания [27]. Существует повышенный интерес к пониманию связанных с УО и эпилепсией (нейропсихиатрических) рисков для здоровья с этиологической точки зрения. Этот интерес отчасти обусловлен развитием геномных технологий, которые теперь могут определить причину УО и эпилепсии, позволяя проводить генотип-фенотипические корреляции. Кроме того, установление генетического диагноза может даже повлиять на выбор лечения, как было продемонстрировано у пациентов с вариантами в генах *SCN1A*, *SCN8A*, *SLC2A1* и *POLG*.

До внедрения ПЭС этиологический диагноз мог быть установлен у около 40% пациентов с ранее необъяснимой задержкой развития или УО с помощью клинического обследования и последующих специфических диагностических тестов (ДНК-диагностика), ХМА и скрининга на наследственные нарушения обмена [28-30]. Недавние исследования показали эффективность выявления генетических нарушений с помощью генных панелей или ПЭС у пациентов с эпилепсией и УО, при этом диагностический показатель варьировал между 30 и 70% соответственно [31].

В ближайшем будущем ожидается, что рутинное использование ПЭС перейдет к рутинному использованию ПГС. ПГС использовалось в нескольких случаях у пациентов с эпилепсией [32]. Есть определенные преимущества для ПГС, в т.ч. возможность обнаружения вариантов количества копий, более равномерный охват по всему геному, а с прогрессивными технологиями – более глубокий охват обнаружения мозаичных форм. Идентификация вариантов в пределах неэкзоменных регуляторных областей или в пределах глубоких интронных вариантов ПГС поможет дать представление о механизмах заболевания.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Заключение / Conclusion

Полученные данные иллюстрируют клиническую диагностическую значимость полноэкзомного секвенирования и показывают эффективное взаимодействие врача-эпилептолога и врача-генетика в отборе пациентов. Выявления генетической причины заболевания имеет большое значение для медико-генетического консультирования и определения стратегии противоэпилептической терапии в этой группе пациентов.

Генетическое тестирование рекомендуется при всех формах эпилептической энцефалопатии, так как оно имеет важное влияние на ведение пациентов. Генетический результат помогает определить диагноз, может сэкономить дальнейшую диагностику, дать совет по прогнозу и генетическому консультированию и может влиять на терапевтические решения. На сегодняшний день лишь при нескольких распространенных формах генерализованной и фокальной эпилепсии генетическое тестирование должно проводиться как рутинный диагностический тест, так как основные гены и последствия для клинического ведения в большинстве случаев отсутствуют. Технические возможности генетического тестирования значительно улучшились с точки зрения сокращения стоимости и интегративного выхода всей клинически значимой информации. Как следствие, можно ожидать, что генетическое тестирование будет проводиться на более раннем этапе диагностического обследования больных с эпилепсией. Возможно, генетические знания будут включены в стандартизированные программы ведения пациентов, которые помогут лечащим врачам в проведении генетических диагностических тестов, интерпретации результатов и принятия решения о дальнейшем введении пациентов и персонализированном лечении.

Ограничения

Данная работа не является клиническим исследованием, поскольку дизайн на этапе планирования не определялся. Основной задачей работы было показать возможности использования современных лабораторных генетических тестов для диагностики с иллюстрацией клиническими случаями. Исходя из этих положений, не приводятся детали фенотипической оценки и клинико-неврологического исследования, видео-электроэнцефалографии (видео-ЭЭГ), компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, а также не проводилась статистическая обработка.

Первым 22 пациентам выполнялось таргетное, последующим 30 пациентам – полноэкзомное секвенирование. Переход с таргетного на полноэкзомное секвенирование обусловлен исключительно повышением доступности (снижением стоимости) полноэкзомного секвенирования наряду с преимуществом перед таргетным секвенированием, выражающимся в возможности оценивать всю кодирующую часть ДНК.

Функциональное взаимодействие между генами с помощью программы построения генной сети GeneMANIA оценивалось только у одного пациента, поэтому описание метода не вынесено в раздел «Материалы и методы».

Литература/ References:

1. Fisher R.S., Cross J.H., French J.A., Higurashi N., Hirsch E., Jansen F.E., Lagae L., Moshé S.L., Peltola J., Roulet Perez E., Scheffer I.E., Zuberi S.M. 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): 522-530. https://doi.org/10.1111/epi.13670.
2. Moller R.S., Dahl H.A., Helbig I. The contribution of next generation sequencing to epilepsy genetics. *Expert Rev. Mol. Diagn*. 2015; 15: 1531-1538. https://doi.org/10.1586/14737159.2015.1113132.
3. Annegers J.F., Hauser W.A., Anderson V.E., Kurland, L.T. The risks of seizure disorders among relatives of patients with childhood onset epilepsy. *Neurology*. 1982; 32: 174-179. https://doi.org/10.1212/WNL.32.2.174.
4. Scheffer I.E., Berkovic S.F. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain*. 1997; 120: 479-490. https://doi.org/10.1093/brain/120.3.479.
5. Jallon P., Loiseau P., Loiseau J.C. on behalf of Groupe. Newly Diagnosed Unprovoked Epileptic Seizures: Presentation at Diagnosis in CAROLE Study. *Epilepsia*. 2001; 42: 464-475. https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.31400.x.
6. Myers C. T., Mefford, H. C. Advancing epilepsy genetics in the genomic era. *Genome Med*. 2015; 7: 91. https://doi.org/10.1186/s13073-015-0214-7.
7. Poduri A., Lowenstein D. Epilepsy genetics-past, present, and future. *Curr. Opin. Genet*. Dev. 2011; 21: 325-332. https://doi.org/10.1016/j.gde.2011.01.005.
8. Dunn P., Albury C.L., Maksemous N., Benton M.C., Sutherland H.G., Smith R.A., Haupt L.M., Griffiths L.R. Next Generation Sequencing Methods for Diagnosis of Epilepsy Syndromes. *Front Genet*. 2018; 9: 20. https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00020. eCollection 2018.
9. Berkovic S.F. Genetics of epilepsy in clinical practice. *Epil. Curr*. 2015; 15: 192-196. https://doi.org/10.5698/1535-7511-15.4.192.
10. Wang J., Lin Z.J., Liu L., Xu H.Q., Shi Y.W., Yi Y.H., He N., Liao WP. Epilepsy-associated genes. *Seizure*. 2017; 44: 11-20. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.030.
11. Shi Y. W., Yu M. J., Long Y. S., Qin B., He N., Meng H., Liu X.R., Deng W.Y., Gao M.M., Yi Y.H., Li B.M., Liao W.P. Mosaic SCN1A mutations in familial partial epilepsy with antecedent febrile seizures. *Genes Brain Behav*. 2012; 11: 170-176. https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2011.00756.x.
12. Halvorsen M., Petrovski S., Shellhaas R., Tang Y., Crandall L., Goldstein D., Devinsky O. Mosaic mutations in early-onset genetic diseases. *Genet. Med*. 2016; 18: 746-749. https://doi.org/10.1038/gim.2015.155.
13. Stosser M.B., Lindy A.S., Butler E., Retterer K., Piccirillo-Stosser C.M., Richard G., McKnight D.A. High frequency of mosaic pathogenic variants in genes causing epilepsy-related neurodevelopmental disorders. *Genet. Med*. 2017; 20 (4): 403-410. https://doi.org/10.1038/gim.2017.114.
14. Gajecka M. Unrevealed mosaicism in the next-generation sequencing era. *Mol. Genet. Genomics*. 2016; 291: 513-530. https://doi.org/10.1007/s00438-015-1130-7.
15. Poduri A., Sheidley B. R., Shostak S., Ottman R. Genetic testing in the epilepsies-developments and dilemmas. *Nat. Rev. Neurol.* 2014; 10: 293-299. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.60.
16. Choi M., Scholl U.I., Ji W., Liu T., Tikhonova I.R., Zumbo P. Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*. 2009; 106: 19096-19101. https://doi.org/10.1073/pnas.0910672106.
17. Stavropoulos D.J., Merico D., Jobling R., Bowdin S., Monfared N., Thiruvahindrapuram B., et al. Whole-genome sequencing expands diagnostic utility and improves clinical management in paediatric medicine. *Npj Genomic Med*. 2016; 1: 15012. https://doi.org/10.1038/npjgenmed.2015.12.
18. Chrystoja C.C., Diamandis, E.P. Whole genome sequencing as a diagnostic test: challenges and opportunities. *Clin. Chem*. 2014; 60: 724-733. https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.209213.
19. Lohmann K., Klein C. Next generation sequencing and the future of genetic diagnosis. *Neurotherapeutics*. 2014; 11: 699-707. https://doi.org/10.1007/s13311-014-0288-8.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

20. Delahaye-Duriez A., Srivastava P., Shkura K., Langley S.R., Laaniste L., Moreno-Moral A., Danis B., Mazzuferi M., Foerch P., Gazina EV., Richards K., Petrou S., Kaminski RM., Petretto E., Johnson MR. Rare and common epilepsies converge on a shared gene regulatory network providing opportunities for novel antiepileptic drug discovery. *Genome Biology*. 2016; 17: 245. https://doi.org/10.1186/s13059-016-1097-7.
21. Hunt A.D. Jr., Stokes J. Jr., Mc C.W., Stroud H.H. Pyridoxine dependency: report of a case of intractable convulsions in an infant controlled by pyridoxine. *Pediatrics*. 1954; 13: 140-145.
22. Mills P. B., Struys E., Jakobs C., Plecko B., Baxter P., Baumgartner M., Willemsen M.A., Omran H., Tacke U., Uhlenberg B., Weschke B., Clayton P.T. Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. *Nat. Med*. 2006; 12: 307-309. https://doi.org/10.1038/nm1366.
23. Yang Y., Muzny D.M., Reid J.G., Bainbridge M.N., Willis A., Ward P.A. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders. *N. Engl. J. Med*. 2013; 369: 1502-1511. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306555.
24. Yang Y., Muzny D.M., Xia F., Niu Z., Person R., Ding Y. Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing. *JAMA*. 2014; 312: 1870-1879. https://doi.org/10.1001/jama.2014.14601.
25. Jiang Y.H., Yuen R.K., Jin X., Wang M., Chen N., Wu X., Ju J, Mei J, Shi Y, He M, Wang G, Liang J, Wang Z, Cao D, Carter MT, Chrysler C, Drmic IE, Howe JL, Lau L, Marshall CR, Merico D, Nalpathamkalam T, Thiruvahindrapuram B, Thompson A, Uddin M, Walker S, Luo J, Anagnostou E, Zwaigenbaum L, Ring RH, Wang J, Lajonchere C, Wang J, Shih A, Szatmari P, Yang H, Dawson G, Li Y, Scherer SW. Detection of clinically relevant genetic variants in autism spectrum disorder by whole-genome sequencing. *Am. J. Hum. Genet*. 2013; 93: 249-263. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.06.012.
26. Gilissen C., Hehir-Kwa J.Y., Thung D. T., M., van de Vorst van Bon B. W., Willemsen M.H., Kwint M., Janssen I.M., Hoischen A., Schenck A., Leach R., Klein R., Tearle R., Bo T., Pfundt R., Yntema H.G., de Vries B.B., Kleefstra T., Brunner H.G., Vissers L.E., Veltman J.A. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature*. 2014; 511: 344-347. https://doi.org/10.1038/nature13394.
27. Robertson J., Hatton C., Emerson E., Baines S. Prevalence of epilepsy among people with intellectual disabilities: a systematic review. *Seizure*. 2015; 29: 46-62. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.03.016.
28. Leonard H., Wen X. The epidemiology of mental retardation: challenges and opportunities in the new millennium. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2002; 8: 117-34. https://doi.org/10.1002/mrdd.10031.
29. Ropers H.H. Genetics of early onset cognitive impairment. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2010; 11: 161-87. https://doi.org/10.1146/annurev-genom-082509-141640.
30. Topper S., Ober C., Das S. Exome sequencing and the genetics of intellectual disability. *Clin Genet*. 2011; 80: 117-26. https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01720.x.
31. Orsini A., Zara F., Striano P. Recent advances in epilepsy genetics. *Neurosci Lett*. 2018; 667: 4-9. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.05.014.
32. Myers K.A., Johnstone D.L., Dyment D.A. Epilepsy genetics: Current knowledge, applications, and future directions. *Clin Genet*. 2019; 95 (1): 95-111. https://doi.org/10.1111/cge.13414.

Сведения об авторах:

Кожанова Татьяна Викторовна – к.м.н., научный сотрудник генетической группы научного отдела, врач-лабораторный генетик ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗ г. Москвы; доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9101-5213. E-mail: vkozhanov@bk.ru.

Жилина Светлана Сергеевна – 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» ДЗ г. Москвы; доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2400-0748.

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» ДЗ г. Москвы. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5970-565X.

Осипова Карина Вартановна – к.м.н., заведующая психоневрологическим отделением, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы». 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 имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы». ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9363-8836.

Притыко Андрей Георгиевич – д.м.н., профессор, академик РАЕН, Заслуженный врач РФ, директор ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения г. Москвы; заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и стоматологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8899-4107.

About the authors:

Tatyana V. Kozhanova – MD, PhD, Researcher of the genetic group of the scientific department, laboratory geneticist, St. Luka's Clinical Research Center for Children; associate professor, department of neurology, neurosurgery and medical genetics, pediatric faculty, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9101-5213. E-mail: vkozhanov@bk.ru.

Svetlana S. Zhilina – MD, PhD, Lead researcher of the genetic group of the scientific department, geneticist, St. Luka's Clinical Research Center for Children; associate professor, department of neurology, neurosurgery and medical genetics, pediatric faculty, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2400-0748.

Tatyana I. Meshheryakova – MD, PhD, Lead Researcher-Geneticist, Research Department, St. Luka's Clinical and Research Center for Children. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5970-565X.

Karina V. Osipova – MD, PhD, Head of the Psychoneurology Department, St. Luka's Clinical and Research Center for Children. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5503-4529.

Sergey O. Ayvazyan – MD, PhD, Head, Resistant Epilepsy Unit, St. Luka's Clinical and Research Center for Children, Moscow Department of Healthcare. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9363-8836.

Andrey G. Prityko – MD., PhD., Professor of Russian Academy of Natural Sciences, Director of St. Luka's Clinical Research Center for Children; Head of the department of maxillofacial surgery and dentistry, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8899-4107.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.