

Е.Д. Белоусова

Отдел психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии ГБОУ ВПО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Генетика эпилепсии: зачем и как обследовать детей с эпилепсией

Статья посвящена вопросам генетического обследования детей с эпилепсией. Описаны основные моногенные эпилепсии у детей, клиническая и научная целесообразность молекулярно-генетического исследования у таких больных. Эпилептические синдромы с четко очерченным фенотипом в первую очередь должны подвергаться молекулярной диагностике. При синдроме Драве выявление характерной мутации позволяет определить прогноз заболевания и тактику терапии. Если фенотип менее очевиден, то необходимо использовать диагностические панели для определения наиболее частых мутаций, вызывающих развитие тяжелой эпилепсии (эпилептической энцефалопатии). Так, генетические исследования позволяют по-новому взглянуть на эпилептическую энцефалопатию с продолженной спайк-волновой активностью во сне: у 17,6% детей с этим синдромом обнаружена мутация гена *GRIN2A*, кодирующего альфа-субъединицу *NMDA*-рецепторов. Подчеркивается необходимость включения такого метода, как сравнительная геномная гибридизация, в алгоритм обследования ребенка с тяжелой эпилепсией. С практической точки зрения обнаружение мутации, вызвавшей развитие эпилепсии, позволяет отказаться от проведения дальнейших дорогостоящих диагностических процедур, иногда более точно прогнозировать течение заболевания, оптимизировать терапию, а в некоторых случаях определить прогноз дальнейшего деторождения. С научной точки зрения изучение последствий уже известных мутаций (и их влияния на развитие мозга ребенка) позволяет уточнить основные процессы эпилептогенеза. Возможно, что эта информация в будущем послужит для разработки новых способов лечения — так называемой таргетной терапии эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия; дети; моногенные эпилепсии; генетическое обследование; эпилептическая энцефалопатия; молекулярное кариотипирование.

Контакты: Елена Дмитриевна Белоусова; ebelousova@inbox.ru

Для ссылки: Белоусова Е.Д. Генетика эпилепсии: зачем и как обследовать детей с эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(спецвыпуск 1):4–8.

Genetics of Epilepsy: What for and How to Examine Children with Epilepsy E.D. Belousova

Department of Psychoneurology and Epileptology, Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The paper focuses on problems of genetic examination of children with epilepsy. The major types of monogenic epilepsies in children are described; clinical and research justification of molecular-genetic examination in these patients is given. Priority in molecular diagnosis should be given to epileptic syndromes with clear phenotype. In individuals with Dravet syndrome, detection of a typical mutation allows one to clarify the diagnosis and provides important data concerning prognosis and treatment strategy. If the phenotype is less clear, diagnostic panels need to be used to determine the most frequent mutations that cause severe epilepsy (epileptic encephalopathies). Thus, genetic studies provide new insights into epileptic encephalopathies with prolonged spike-wave activity during sleep: the *GRIN2A* gene encoding the alpha subunit of *NMDA* receptors was muted in 17.6% of children with this syndrome. The need for supplementing the examination algorithm of a child with severe epilepsy with comparative genomic hybridization is emphasized. In practical terms, detection of an epilepsy-causing mutation allows one to refuse further expensive diagnostic procedures, to predict the disease course more accurately (in some cases), to optimize the therapeutic strategy, and to determine the prognosis of further reproductive potential in some cases. Scientifically, studies into the sequelae of the known mutations (and their effect on child's brain development) allow one to refine the key processes of epileptogenesis. These data may be used to design new therapy methods (the so-called target therapy for epilepsy) in future.

Keywords: epilepsy; children; monogenic epilepsies; genetic examination; epileptic encephalopathies; molecular karyotyping.

Contacts: Elena Belousova; ebelousova@inbox.ru

Reference: Belousova ED. Genetics of Epilepsy: What for and How to Examine Children with Epilepsy. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(1S):4–8.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1S-4-8>

При эпилепсии существуют разные типы наследования: моногенное, или менделевское, наследование; мультифакторное наследование; митохондриальный тип наследования (материнский, или цитоплазматический); импринтинг; передача потомству хромосомных аномалий. Пока значительные успехи достигнуты в изучении

генетики моногенных эпилепсий. В ближайшее время в России в связи с улучшением лабораторной базы крупных учреждений, занимающихся диагностикой и лечением эпилепсии, ожидается увеличение числа генетических исследований в этой области. Поэтому важно понимать, каков алгоритм генетического тестирования при эпилеп-

сии у детей. На наш взгляд, он предусматривает несколько клинических ситуаций.

1. По полученным клиническим и лабораторным данным мы можем предположить наличие определенной моногенной генетической эпилепсии у ребенка. На сегодняшний день описано достаточно много моногенных эпилепсий (см. таблицу) и иногда мутаций разных генов при одном эпилептическом синдроме.

Когда мы четко понимаем, с какой именно генетической эпилепсией столкнулись, можно подтвердить ее наличие поиском наиболее характерных для нее и частых мута-

ций. С научной точки зрения представляет интерес определение мутаций при всех перечисленных в таблице эпилепсиях. Но с практической точки зрения наиболее важна генетическая диагностика синдрома Драве (тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества). Эпилептические приступы начинаются у здорового ребенка в возрасте около 6 мес (всегда до 14 мес), часто с фебрильного статуса (фокального или генерализованного). Гемиклонии могут носить альтернирующий характер. Затем появляются другие типы приступов — миоклонии, парциальные, атонические и абсансы. Часто приступы провоцируются повышением температуры. Пси-

Гены, идентифицированные при идиопатических эпилептических синдромах [1]

Синдром	Локус	Ген	Продукт гена
Синдромы с началом в 1-й год жизни			
Доброкачественные семейные неонатальные судороги	20q13.3. 8q24	<i>KCNQ2</i> <i>KCNQ3</i>	Kv7.2 (калиевый канал) Kv7.3 (калиевый канал)
Доброкачественные семейные неонатально-инфантильные судороги	2q23–q24.3	<i>SCN2a</i>	Nav1.2 (натриевый канал)
Синдром Отахара	9q34.1 Xp22.13	<i>STXBPI</i> <i>ARX</i>	Синтаксин-связывающий протеин 1 Aristaless-related homeobox protein
Спазмы с ранним началом	Xp22	<i>STK9/CDKL5</i>	Циклин-зависимый киназоподобный протеин 5
Х-сцепленные инфантильные спазмы	Xp22.13	<i>ARX</i>	Aristaless-related homeobox protein
Синдромы с частыми фебрильными судорогами			
Синдром Драве (тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества)	2q24–31	<i>SCN1A</i>	Nav1.1 (натриевый канал)
Генетическая (генерализованная) эпилепсия с фебрильными судорогами плюс (GEFS+)	2q24 19q13.1 5q34	<i>SCN1A</i> <i>SCN1B</i> <i>GABRG2</i>	Nav1.1 (натриевый канал) β_1 -Субъединица (натриевый канал) γ_2 -Субъединица (ГАМК _A -рецептор)
Детская абсансная эпилепсия с фебрильными судорогами	5q34	<i>GABRG2</i>	γ_2 -Субъединица (ГАМК _A -рецептор)
Эпилепсия и умственная отсталость, ограниченная лицами женского пола	Xq22	<i>PCDH19</i>	Протокадгерин
Идиопатические генерализованные эпилепсии			
Абсансная эпилепсия с ранним началом	1p35–p31.1	<i>SLC2A1</i>	GLUT1 (транспортёр глюкозы тип 1)
Юношеская миоклоническая эпилепсия	5q34–q35 6p12–p11	<i>GABRA1</i> <i>EFHC1</i>	α_1 -Субъединица (ГАМК _A -рецептор) EF hand motif protein
Фокальные эпилепсии			
Аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия	20q13.2–q13.3 1q21 8p21	<i>CHRNA4</i> <i>CHRNA2</i> <i>CHRNA2</i>	α_4 -Субъединица (nACh-рецептор)
Аутосомно-доминантная парциальная эпилепсия со слуховыми симптомами	10q24	<i>LG11</i>	Белок с частыми повторами лейцина
Эпилепсии, ассоциированные с другими пароксизмальными нарушениями			
Генерализованная эпилепсия с пароксизмальной дискинезией	10q22	<i>RCNMA1</i>	Kca1.1 (калиевый канал)
Эпилепсия с пароксизмальной дискинезией, провоцируемой физической нагрузкой	1p35–p31.3	<i>SLC2A1</i>	GLUT1(транспортёр глюкозы тип 1)
Абсансная эпилепсия и эпизодическая атаксия	19p13	<i>CACNA1A</i>	Cav2.1 (кальциевый канал)
Фокальная эпилепсия и эпизодическая атаксия	12p13	<i>KCNA1</i>	Kv1.1 (калиевый канал)
Семейная гемиплегическая мигрень и эпилепсия	1q21–23	<i>ATPIA2</i>	Натриево-калиевая АТФаза

хоречевое развитие на 1-м году жизни нормальное, но потом темпы развития ребенка замедляются и может наблюдаться регресс психоречевого развития. В неврологическом статусе со временем возможно появление пирамидных симптомов и атаксии. Несмотря на частые приступы, электроэнцефалограмма (ЭЭГ) у ребенка в возрасте до 2 лет может быть нормальной, затем появляются генерализованные эпилептиформные разряды. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга также не выявляется отклонений от нормы или отмечается неспецифическая атрофия [2].

Синдром Драве может служить примером успешного применения генетических методов для понимания этиологии и патогенеза заболевания и углубления знаний о его фенотипе. Моногенная природа заболевания доказана недавно: была выявлена наиболее частая мутация $\alpha 1$ -субъединицы натриевых каналов — SCNA1 [3]. Важно отметить, что у тех 10% пациентов, у которых при обследовании не обнаруживаются наиболее частые мутации, характерные для синдрома Драве, имеются вариации числа копий, включая делецию экзона или дупликацию экзона, нескольких экзонов и целого гена [3]. Генетическая диагностика привела к уточнению фенотипа заболевания. Японские исследователи описали группу пациентов с «пограничным» синдромом Драве. У пациентов не было миоклоний, генерализованных спайк-волновых разрядов на ЭЭГ и в части случаев отсутствовала задержка развития. У 70% детей были обнаружены характерные мутации [3]. Генетическое подтверждение диагноза не только завершает диагностический поиск, но и позволяет оптимизировать терапию, так как известна эффективность отдельных антиэпилептических препаратов (АЭП) при этом синдроме. Например, такой широко распространенный АЭП, как ламотриджин, может аггравировать течение синдрома Драве, а стирепентол (в России не зарегистрирован) уменьшает число приступов на 50% и более [2]. Можно также прогнозировать течение заболевания. Мы знаем, что это — тяжелая эпилептическая энцефалопатия, резистентная к большинству противосудорожных препаратов. Кроме того, известно, что мутации $\alpha 1$ -субъединицы натриевых каналов в 95% случаев является мутацией *de novo*, что облегчает прогноз деторождения. Изучение фенотипов, связанных с мутациями натриевых каналов, привело к описанию нового фенотипа, получившего название «симптоматическая инфантильная мультифокальная эпилепсия» (у 3 из 5 пациентов обнаружены мутации натриевых каналов, характерные для синдрома Драве). У пациентов наблюдаются разные типы фокальных приступов, мультифокальные разряды на ЭЭГ, при МРТ головного мозга отклонений от нормы не обнаружено [3].

Не так важно с практической точки зрения генетическое тестирование при другом генетическом синдроме с мутациями тех же генов — генерализованной эпилепсии/фебрильные судороги плюс [1]. Идентифицированы мутации генов SCNA1, SCN1B, GABRG2. Спектр фенотипов широк — от простых фебрильных приступов и фебрильных приступов плюс на «мягком» конце спектра до миоклонически-астатической эпилепсии и синдрома Драве на «тяжелом» конце спектра. Как и при синдроме Драве, при этом синдроме в 10% случаев и более отмечаются фокальные приступы, поэтому I.E. Scheffer и соавт. [3] рекомендуют изменить название синдрома на «генетическая эпилепсия с фебрильными судорогами плюс». Установлено, что фенотип не за-

висит от характера мутаций. Хотя эта эпилепсия была описана в больших семьях с доминантным типом наследования и низкой пенетрантностью, большинство случаев могут быть спорадическими или наблюдаться в небольших семьях. Скорее всего, имеет место сложное моногенное наследование, в этом случае не только доминантные гены, но и другие (пока не известные) факторы определяют разнообразие фенотипов при данном синдроме [3]. Мутации обнаруживаются редко — в 1–5% случаев, поэтому с практической точки зрения генетическое тестирование при этом синдроме не является необходимым и риск рождения пациента с таким синдромом в целом невелик. В настоящее время в России генетическое тестирование при синдроме Драве и других синдромах этого спектра доступно в Медико-генетическом центре РАМН (Москва).

2. Далеко не всегда мы понимаем, с какой именно генетической эпилепсией имеем дело, и тогда необходимо исключать сразу несколько генетических эпилепсий со схожим фенотипом. Особенно актуален поиск генетической этиологии у ребенка с эпилептической энцефалопатией, при которой приступы и/или эпилептиформная активность вызывают регресс развития. К генетическим энцефалопатиям можно отнести такой катастрофический эпилептический синдром, как синдром Отахара, 35% случаев которого вызваны мутацией гена *SNXBP1*, инфантильные спазмы с ранним началом (мутации *STK9/CDKL5* выявляются у 10–17% пациентов), X-сцепленные инфантильные спазмы (с мутацией гена *ARX* — у 5% пациентов) и многие другие. Все эти синдромы протекают тяжело и нечувствительны к АЭП; они достаточно схожи между собой клинически и электроэнцефалографически. Поэтому сегодня в мире применяют специальные диагностические панели для определения наиболее частых мутаций, вызывающих эти заболевания. Так, панель для диагностики генетических эпилептических энцефалопатий, используемая в центральной эпилептологической клинике в Дании (Дианалунд), содержит не только маркеры мутаций генов *STK9*, *CDKL5*, *SNXBP1*, *ARX*, но и многие другие маркеры, в том числе мутаций, характерных для развития туберозного склероза и цериоидного липофусциноза. Некоторые панели включают до 30 маркеров мутаций, свойственных эпилептическим энцефалопатиям первых 2 лет жизни, и чуть меньшее количество маркеров эпилепсий, характерных для других возрастных групп [4]. Подтверждение характерной мутации объясняет резистентность эпилепсии, позволяет не проводить далее бесполезных диагностических тестов; обычно эти мутации представляют собой мутации *de novo*, что важно для прогноза деторождения.

Генетические исследования позволяют по-новому взглянуть еще на один катастрофический эпилептический синдром — эпилептическую энцефалопатию с продолженной спайк-волновой активностью во сне. Известно, что этот синдром является частично обратимой возраст-зависимой эпилептической энцефалопатией, для которой характерна триада симптомов: *продолженная спайк-волновая активность во сне (электрический эпилептический статус в фазу медленного сна), судороги и нейропсихологические нарушения*. Примерно в трети случаев невозможно установить этиологию этого тяжелого заболевания, кроме того, даже при установленной этиологии неясно, почему у детей в определенном возрасте активизируется эпилептиформная активность и развивается электрический эпилептический ста-

тус сна. Чрезвычайно интересно, что у 17,6% детей с этим синдромом обнаружена мутация гена *GRIN2A*, который кодирует α -субъединицу NMDA-рецепторов [5]. Та же мутация найдена у 9% детей с синдромом Ландау – Клеффнера, при этом она отсутствовала при других энцефалопатиях [6]. Возможно, что это одна из мутаций, которые обуславливают высокую epileptогенность мозга ребенка при данных синдромах, вызывая частые приступы и регресс психоречевого развития. Маркеры мутации *GRIN2A* включены в большинство диагностических панелей по эпилепсии. Надеемся, что в ближайшие годы получим возможность использовать подобные чипы и в России.

3. В 8% случаев эпилептических энцефалопатий (когда не находят моногенных мутаций) определяются вариации числа копий [7] — вид генетического полиморфизма, к которому относят различия индивидуальных геномов по числу хромосомных сегментов размером от 1 тыс. до нескольких миллионов пар оснований. Они возникают в результате несбалансированных хромосомных перестроек (делетий и дупликаций). Иногда выявляются при кариотипировании, но подавляющее большинство обнаруживают при сравнительной геномной гибридизации и полногеномном секвенировании [8]. Результатом вариации числа копий может быть как снижение, так и увеличение числа копий гена и, следовательно, экспрессии продукта гена — белка. Применение этих методов позволяет уточнить генетическую природу многих эпилепсий, в том числе эпилептических энцефалопатий. Так, в исследовании С. Lund и соавт. [9] при синдроме Леннокса — Гасто у 38% пациентов выявлены редкие вариации числа копий, которые, видимо, повлияли на их фенотип, а у 19% детей вариации числа копий являлись причиной болезни; у 3 пациентов отмечались известные хромосомные синдромы (22q13.3; 2q23.1; *MECP2*). Сравнительная геномная гибридизация доступна в России и проводится в нашем институте в лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний (под руководством профессора С.Г. Ворсановой). В мире ведутся поиск вариаций числа копий при самых разных неврологических и психических заболеваниях, включая эпилепсию, их учет и сопоставление клинических и генетических данных, что в итоге позволит описать новый класс болезней [10].

4. Если все перечисленные методы не позволяют подтвердить генетическую природу заболевания, то проводят полногеномное секвенирование. Разработаны и выполняются проекты по полногеномному секвенированию при резистентных эпилепсиях в США и Европе. Конечно, это исследование дорогое, преследующее в основном научные цели. Кроме того, при этом исследовании у одного пациента определяется большое количество разных мутаций (как правило, сотни) и трудно вычленишь мутации, вызывающие эпилепсию. Для этого полученные мутации сравнивают с имеющимся банком данных. Если схожих мутаций не находят, то проводят полногеномное секвенирование у здоровых родителей пациента и сравнивают генотипы ребенка и родителей для выявления этиопатогенетических мутаций. Понятно, что это длительный, трудоемкий и дорогостоящий процесс и в России он пока не доступен.

Примером того, насколько важны генетические исследования при эпилепсии у детей, особенно у детей с эпилептическими энцефалопатиями, является синдром Веста. Синдром полиэтиологичен и наблюдается более чем при

200 самых разных заболеваний. При установлении диагноза довольно легко из общей группы выделить детей с приобретенной (не генетической) этиологией болезни. Это последствия как внутриутробных, так и приобретенных инфекций (менингит, энцефалит) и гипоксически-ишемические энцефалопатии. Остальные причины — в основном генетические [11]. Большая группа — пороки головного мозга. Конечно, часть из них не имеют генетической природы. В то же время лиссэнцефалия, в 100% случаев приводящая к развитию синдрома Веста, ассоциирована с мутациями генов *PAFAH1B1/LIS1* и *DCX*. Эти гены регулируют нейрогенез, миграцию, а также образование аксонов и синапсов. Показано, что у пациентов с синдромом Веста могут обнаруживаться мутации некоторых других генов, включая *ARX*, *CDLK5*, *FOXG1*, *GRIN1*, *GRIN2A*, *MAG12*, *MEF2C*, *SLC25A22*, *SPTAN1* и *STXBPI* [11]. Мутации генов *ARX*, *FOXG1*, *MEF2C* приводят к нарушениям развития передних отделов головного мозга, в том числе гиппокампа. Кроме инфантильных спазмов, для пациентов характерны аутизм и стереотипии. Таким образом, при мутациях большинства перечисленных генов возникают те или иные нарушения развития головного мозга. Также генетически детерминировано появление тубервов, субэпендимальных узлов и других изменений в головном мозге при синдроме Веста, обусловленном туберозным склерозом. При некоторых генетически детерминированных дефектах метаболизма, вызывающих синдром Веста (в частности, нарушениях обмена аминокислот и органических кислот, митохондриальных энцефаломиопатиях), возможно молекулярно-генетическое подтверждение диагноза. Существуют хромосомные перестройки, приводящие к развитию синдрома Веста (синдромы Дауна и Миллера—Дикера) и т. д. [11].

Итак, этиологическая диагностика синдрома Веста сложна и часто невозможна без молекулярно-генетического обследования.

Выше обсуждалась диагностика моногенных эпилепсий, и очевидно, что пока это довольно сложный процесс. Но самый большой вызов в генетических исследованиях эпилепсии — уточнение генетики идиопатических (генетических) генерализованных эпилепсий. Их основные характеристики: высокая популяционная частота (>1 на 1 тыс. населения), более высокая распространенность среди родственников, чем в общей популяции, несоответствие менделевскому наследованию, зависимость риска развития заболевания от степени родства — подтверждают мультифакторное (сложное) наследование. Возможно, в их развитии необходимо участие нескольких генов наряду с факторами внешней среды (какими именно, не определено). Число генов, обуславливающих подобные состояния, также неизвестно. Тем не менее увеличение вариаций числа копий у пациентов с идиопатическими генерализованными эпилепсиями указывает на то, что определенные структурные изменения генома могут быть сопряжены со значительным риском развития эпилепсии [1, 3].

В целом сложные молекулярные исследования показывают, что большинство распространенных эпилепсий полигенны (за исключением отдельных моногенных состояний) и пока нет доказательств того, что какой-то ген определяет значительный или среднестатистический риск развития эпилепсии [1, 3]. В дальнейшем уточнение генов, которые определяют или увеличивают риск развития эпилеп-

сии, будет иметь большое практическое и научное значение. С практической точки зрения обнаружение мутации, вызвавшей развитие эпилепсии, позволяет избежать дальнейших дорогостоящих диагностических процедур, иногда более точно прогнозировать течение заболевания и оптимизировать терапию, в некоторых случаях помогает прогнозировать

дальнейшее деторождение. С научной точки зрения исследование последствий уже известных мутаций (и их влияния на развитие мозга ребенка) позволяет уточнить основные процессы эпилептогенеза. Возможно, эта информация в будущем послужит для разработки новых способов лечения — так называемой таргетной терапии эпилепсии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ottman R, Hirose S, Jain S, et al. Genetic testing in the epilepsies—Report of the ILAE Genetics Commission. *Epilepsia*. 2010;51(4):655–70. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02429.x. Epub 2010 Jan 19.
2. Gaily E, Anttonen AK, Valanne L, et al. Dravet syndrome: new potential genetic modifiers, imaging abnormalities, and ictal findings. *Epilepsia*. 2013;54(9):1577–85. DOI: 10.1111/epi.12256. Epub 2013 Jun 28.
3. Scheffer IE, Zhang YH, Gecz Z, Dibbens L. Genetics of the epilepsies: Genetic twists in the channels and other tales. *Epilepsia*. 2010;51 Suppl 1:33–6. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02440.x.
4. GeneDx DNA diagnostic experts. Available from: <http://www.genedx.com>
5. Lemke JR, Lal D, Reinthaler EM, et al. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nat Genet*. 2013;45(9):1067–72. DOI: 10.1038/ng.2728. Epub 2013 Aug 11.
6. Lesca G, Rudolf G, Bruneau N, et al. GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. *Nat Genet*. 2013;45(9):1061–6. DOI: 10.1038/ng.2726. Epub 2013 Aug 11.
7. Mefford HC, Yendle SC, Hsu C, et al. Rare copy number variants are an important cause of epileptic encephalopathies. *Ann Neurol*. 2011;70(6):974–85. DOI: 10.1002/ana.22645.
8. Mulley JC, Mefford HC. Epilepsy and the new cytogenetics. *Epilepsia*. 2011;52(3):423–32. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02932.x. Epub 2011 Jan 26.
9. Lund C, Brodtkorb E, Rösby O, et al. Copy number variants in adult patients with Lennox–Gastaut syndrome features. *Epilepsy Res*. 2013;105(1–2):110–7. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2013.01.009. Epub 2013 Feb 13.
10. Ворсанова СГ, Юров ЮБ, Сильванович АП и др. Современные представления о молекулярной генетике и генетике аутизма. *Фундаментальные исследования*. 2013;(4–2):356–67. [Vorsanova SG, Yurov YB, Silvanovich AP, et al. Current concepts in molecular genetics and genomics of autism. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013;(4–2):356–67.]
11. Paciorkowski AR, Thio LI, Dobyns WB. A genetic and biologic classification of infantile spasms. *Pediatr Neurol*. 2011;45(6):355–67. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.08.010.