

Т.В. Кожанова^{1,2}, С.С. Жилина^{1,2}, Т.И. Мещерякова¹, Е.Г. Лукьянова¹,
Е.С. Большакова¹, К.В. Осипова¹, С.О. Айвазян¹, А.Г. Притыко^{1,2}

РАННЯЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *GABRB3*

¹ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ»,
²ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
МЗ РФ, г. Москва, РФ



Представлено описание случая ранней эпилептической энцефалопатии у пациента с *de novo* мутацией в гене *GABRB3*, выявленной методом экзомного секвенирования, с различными типами приступов, резистентных к терапии со склонностью к группировке в кластеры и развитию рефрактерного эпилептического статуса и задержкой в психомоторном и предречевом развитии. Выявлен ранее не описанный у больных вариант нуклеотидной последовательности в 7 экзоне гена *GABRB3* (с.757C>T, р.Pro253Ser). Собственное клиническое наблюдение показывает, что мутации в гене *GABRB3* могут быть причиной ранней эпилептической энцефалопатии, и демонстрирует важность проведения ДНК-диагностики с использованием метода экзомного секвенирования с целью поиска молекулярного дефекта, а также возможность использования кетогенной диеты в комплексной терапии рефрактерного эпилептического статуса.

Ключевые слова: ген *GABRB3*, ранняя эпилептическая энцефалопатия, экзомное секвенирование, кетогенная диета.

Цит.: Т.В. Кожанова, С.С. Жилина, Т.И. Мещерякова, Е.Г. Лукьянова, Е.С. Большакова, К.В. Осипова, С.О. Айвазян, А.Г. Притыко. Ранняя эпилептическая энцефалопатия, ассоциированная с мутацией в гене *GABRB3*. *Педиатрия*. 2019; 98 (2): 272–277.

T.V. Kozhanova^{1,2}, S.S. Zhilina^{1,2}, T.I. Mescheryakova¹, E.G. Lukyanova¹,
E.S. Bolshakova¹, K.V. Osipova¹, S.O. Ayvazyan¹, A.G. Prityko^{1,2}

EARLY EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY ASSOCIATED WITH A MUTATION IN *GABRB3* GENE

¹Scientific-Practical Center of Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetsky;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The article presents a description of the case of early epileptic encephalopathy in a patient with a *de novo* mutation in the *GABRB3* gene identified by exomic sequencing, with different types of attacks resistant to therapy with a tendency to clustering and developing refractory status epilepticus and delayed psychomotor and verbal development. A variant of the nucleotide sequence previously undescribed in patients in exon 7 of the *GABRB3* gene (c.757C>T, p.Pro253Ser) was revealed. Original clinical observation shows that mutations in the *GABRB3* gene can cause early epileptic encephalopathy, and demonstrates the importance of DNA diagnostics using the exomic sequencing method in order to search for a molecular defect, as well as the possibility of using the ketogenic diet in the complex therapy of refractory epileptic status.

Keywords: *GABRB3* gene, early epileptic encephalopathy, exomal sequencing, ketogenic diet.

Quote: T.V. Kozhanova, S.S. Zhilina, T.I. Mescheryakova, E.G. Lukyanova, E.S. Bolshakova, K.V. Osipova, S.O. Ayvazyan, A.G. Prityko. Early epileptic encephalopathy associated with a mutation in *GABRB3* gene. *Pediatrics*. 2019; 98 (2): 272–277.

Контактная информация:

Кожанова Татьяна Викторовна – к.м.н.,
врач лабораторной генетики, генетическая
лаборатория ГБУЗ «Научно-практический центр
специализированной медицинской помощи детям
им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ
Адрес: Россия, 119620, г. Москва, ул. Авиаторов, 38
Тел.: (926) 658-06-51, E-mail: vkozhanov@bk.ru
Статья поступила 21.12.17,
принята к печати 20.06.18.

Contact Information:

Kozhanova Tatyana Viktorovna – Ph.D., doctor
of laboratory genetics, genetic laboratory of the
Scientific-Practical Center of Specialized Medical Care
for Children named after V.F. Voyno-Yasenetsky
Address: Russia, 119620, Moscow, Aviatorov str., 38
Tel.: (926) 658-06-51, E-mail: vkozhanov@bk.ru
Received on Dec. 21, 2017,
submitted for publication on Jun. 10, 2018.

Рецепторы γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) — группа клеточных рецепторов, эндогенным агонистом которых является ГАМК, основной тормозной медиатор в нервной системе человека. Выделяют три класса рецепторов ГАМК: ионотропные ГАМК_A, ГАМК_C и метаботропные ГАМК_B.

Рецепторы ГАМК_A принадлежат к суперсемейству пентамерных лиганд-зависимых ионных каналов с цистеиновой петлей (англ. Cys-loop receptors), включающему также никотиновый ацетилхолиновый рецептор, глициновый рецептор и серотониновый рецептор 5-HT₃, и образованы пентамерными субъединицами: $\alpha 1$ – $\alpha 6$, $\beta 1$ – $\beta 3$, $\gamma 1$ – $\gamma 3$, δ , ϵ , π , θ и $\rho 1$ – $\rho 3$ [1].

Большинство рецепторов ГАМК_A содержат две α -субъединицы, две β -субъединицы и наиболее часто γ -субъединицу [2, 3]. Данные субъединицы имеют 4 трансмембранных домена, из которых второй трансмембранный домен образует центральную ионную пору с другими 4 субъединицами (рис. 1) [4]. Когда ГАМК, физиологический лиганд рецепторов ГАМК_A, связывается с рецептором, открывается ионная пора, облегчая приток или отток ионов хлора.

Направление потока ионов хлора зависит от концентрации внутриклеточного хлора, регулируемого концентрацией ко-транспортёров калия-хлорида (KCC2) и натрий-калий хлорида (NKCC1). В развивающемся мозге преобладание концентрации NKCC1 приводит к увеличению внутриклеточного хлора, что вызывает ГАМК-связанный отток хлора, который деполяризует клеточную мембрану и приводит к возбуждению нейронов [5]. Зрелые нейронные клетки имеют низкую внутриклеточную концентрацию хлора из-за высоких уровней экспрессии KCC2, что обуславливает ГАМК-опосредованный приток хлора, который гиперполяризует клеточную мембрану, приводя к ингибированию нейронов [6].

Учитывая центральную тормозную роль рецепторов ГАМК_A, неудивительно, что на сегодняшний день некоторые генетически обусловленные формы эпилепсии связаны с вариантами в генах, кодирующих субъединицы рецептора ГАМК_A, включая *GABRA1*, *GABRB3*, *GABRD* и *GABRG2* [7]. Ген *GABRB3*, расположенный на хромосоме 15q11.2-q12, кодирует $\beta 3$ -субъединицу рецептора ГАМК_A. Показано, что сниженная экспрессия *GABRB3* лежит в основе патогенеза абсансных судорог, аномального сенсорного восприятия и других фенотипов, таких как синдром Ангельмана, расстройства аутистического спектра и нарушения интеллекта [8–10]. Кроме того, ранее SNP полиморфизмы и миссенс-мутации в гене *GABRB3* определялись при детской абсансной эпилепсии [11, 12].

В 2013 г. мутации в гене *GABRB3* были идентифицированы у пациентов с инфантильными спазмами и синдромом Леннокса–Гасто [13]. В настоящее время в литературе описаны несколько случаев *GABRB3*-эпилептической энцефалопатии (ЭЭ).

Мы представляем клинический случай ранней ЭЭ у пациента с *de novo* мутацией в гене *GABRB3*, выявленной методом экзоминого секвенирования.

Описание клинического случая

В психоневрологическом отделении ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ» наблюдался ребенок А., мальчик 6 месяцев

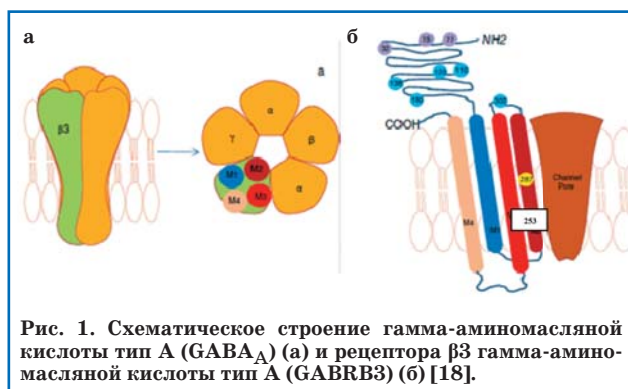


Рис. 1. Схематическое строение гамма-аминомасляной кислоты тип А (GABA_A) (а) и рецептора $\beta 3$ гамма-аминомасляной кислоты тип А (GABRB3) (б) [18].

с диагнозом криптогенная фокальная эпилепсия, серийное течение приступов, синдром двигательных нарушений, задержка темпов психомоторного и предречевого развития.

Ребенок А., рожденный от матери 38 лет, страдающей мигренью, цереброваскулярной болезнью, наследственной тромбофилией с приемом антикоагулянтов и курантила до и в течение беременности, артериальной гипертензией. Ребенок от V беременности (I, II беременности – медицинские аборт, III – срочные роды, IV – неразвивающаяся беременность), протекавшей с угрозой прерывания в I и III триместрах, гестозом. Роды II, экстренные, оперативные в связи с преэклампсией и рубцом на матке. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Масса тела при рождении 2930 г, длина 50 см.

В неонатальном периоде ребенок наблюдался по поводу церебральной гипоксии I степени, синдрома вегетативной дисфункции, неонатальной желтухи I степени и транзиторной гипогликемии.

Анамнез заболевания: в 3 мес у ребенка появились аллергическая реакция на коже в виде гиперкератоза с шелушением, пароксизмальные состояния, сопровождающиеся установкой взора по центру или отведением взора вправо, с легким тоническим компонентом в руках, оральными автоматизмами. В дальнейшем приступы сопровождались поворотом головы и глаз вправо и клоническими подергиваниями в правой руке и приобрели статусное течение.

Проводился подбор противосудорожной терапии: Вальпроевая кислота (МНН) – Конвулекс – 6/эффекта, Фенобарбитал (МНН) – 6/эффекта, Окскарбамазепин (МНН) – Трилептал – 6/эффекта, Зонисамид (МНН) – Зонегран – 6/эффекта, Леветирацетам (МНН) – Кеппра – аггравация, Топирамат (МНН) – Топамакс – 6/эффекта, Дексаметазон (МНН) – 6/эффекта, Пиридоксин (МНН) – витамин В₆ 1200 мг/сут – 6/эффекта, Этосуксимид (МНН) – 6/эффекта, Вигабатрин (МНН) – Сабрил – кратковременный эффект (приступов не было 7 дней), отмечена положительная динамика в виде снижения количества приступов после 3-дневного курса октагама, кетогенная диета (КД) >75%.

МРТ головного мозга (до поступления в НПЦ) показало наличие обратимых постгипоксических изменений с вторичным расширением наружных и внутренних ликворных пространств и мальформацию правой височной доли.

Видео-электроэнцефалография (ЭЭГ) (до поступления в НПЦ): в бодрствовании и во сне регистрируется мультирегиональная эпилептиформная актив-

ность в правой и левой височных областях, в правой и левой лобно-центральных областях, разряды сгруппированного характера. Зарегистрировано множество гипомоторных приступов, характеризующихся появлением региональной ритмичной активности в правой височной области, с последующим распространением на передние отделы, в виде появления бифронтальных разрядов.

Ребенок А. поступил в НПЦ по поводу фармакорезистентной эпилепсии. На момент осмотра при госпитализации в НПЦ состояние пациента тяжелое, стабильное. В сознании. Взгляд не фиксирует, периодически девиация глаз влево. Глоточный рефлекс угнетен. Мышечная дистония. Спонтанная двигательная активность значительно снижена. Сухожильные рефлексы снижены, симметричные. Задержка психомоторного и предречевого развития.

По данным ЭЭГ – на фоне общемозговых изменений ирративного характера регистрируется медленно-волновая активность с единичными эпилептиформными комплексами в правом полушарии с тенденцией к генерализации (рис. 2).

МРТ головного мозга: картина соответствует незрелости миелинизации с умеренно выраженными перинатальными постгипоксически-ишемическими изменениям с субатрофией мозговой паренхимы; вентрикулярная асимметрия, киста прозрачной перегородки и расширение ретроцеребеллярного пространства (рис. 3).

На 2-е сутки от момента госпитализации у ребенка отмечено учащение приступов. Приступы длительные, между ними непродолжительный период без полного восстановления сознания, что было расценено как эпилептический статус. В отделении реанимации пациенту с целью купирования эпилептического статуса сложных фокальных приступов дважды применялась медикаментозная седация тиопенталом натрия в максимальной дозировке 10 мг/кг/ч в течение 12 ч с дальнейшим постепенным снижением дозы. При выходе из медикаментозной комы приступы возобновлялись с менее выраженными клиническими проявлениями, с частотой до 1–2 приступов в 4 ч. Медикаментозная седация пропофолом применялась повторно в дозе 6 мг/кг/ч, однако противосудорожный эффект отмечался только на фоне седации с последующим возобновлением приступов после начала снижения дозы. Продолжена терапия мидазоломом в дозе 0,5 мг/кг/ч. На этом фоне введен леветирацетам в дозе 50 мг/кг/сут, повышена доза фенобарбитала до 150 мг/сут, вводился клоназепам, пиридоксин в дозе 300 мг/сут без значимого эффекта.

Начато введение КД 3:1 под контролем уровня глюкозы и кетонов в крови. Приступы купировались на следующий день от начала КД.

Данные ЭЭГ через 1 мес КД: При проведении функциональных проб не было выявлено значимых изменений корковой ритмики. Во сне зарегистрирована патологическая активность: подавление сонных веретен по амплитуде и частоте в правой лобной области, продолженное региональное дельта-, тета-замедление в левой задневисочной области (Т5), региональная эпилептиформная активность в структуре

замедления в левой задневисочной области (Т5) в виде спайков, комплексов спайк-волна, периодическое региональное замедление дельта-, тета-диапазона в левой лобной области (F3), региональная эпилептиформная активность в левой лобной области (F3) в структуре замедления в виде спайков, комплексов спайк-волна, индекс эпилептиформной активности низкий (5–10%). Эпилептических приступов и их ЭЭГ-паттернов за время исследования не зарегистрировано.

В связи с ранним началом приступов (возраст 3 мес), фармакорезистентным течением эпилепсии, ребенок А. был консультирован врачом-генетиком.

Лицевых и скелетных дизморфий нет. Осмысленный контакт затруднен. Мышечная гипотония. Задержка психомоторного и предречевого развития. Взгляд не фиксирует. Мимика бедная. Вокализаций нет. Глотание не нарушено. Голову не удерживает, не переворачивается, не сидит, не ползает. Целенаправленной двигательной активности нет.

До госпитализации в НПЦ ребенок был неоднократно консультирован врачом-генетиком и ему был выполнен ряд генетических исследований. Секвенирование панели генов, ассоциированных с митохондриальными заболеваниями – мутаций не выявлено. Тандемная масс-спектрометрия: данных за наличие наследственных аминокислотопатий, орга-



Рис. 2. Результаты проведения видео-ЭЭГ пациента А.

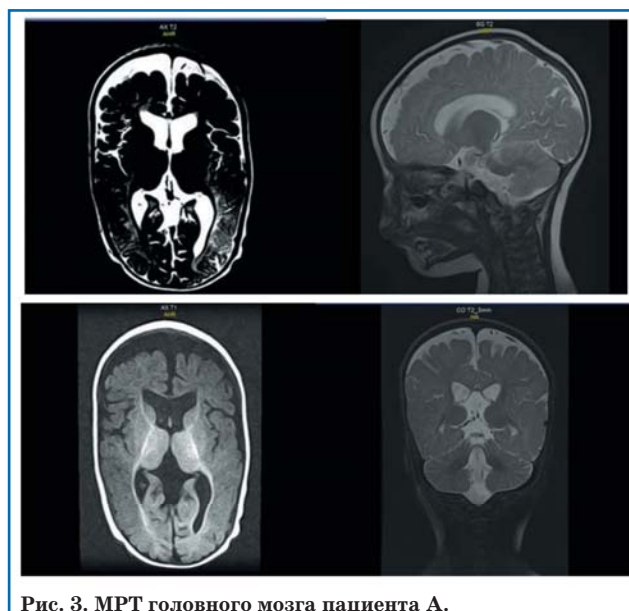


Рис. 3. МРТ головного мозга пациента А.

нических ацидурий, нарушений митохондриального бета-окисления не выявлено. Хромосомный микроматричный анализ: патогенных перестроек не определено. Секвенирование мДНК – мутаций не выявлено. Повышена концентрация маркеров митохондриального заболевания: FGF21 – 2776 нг/мл (норма до 330 нг/мл), CDF – 15 4990 нг/мл (норма до 2000 нг/мл).

С целью дальнейшего уточнения генеза эпилепсии пациенту с резистентной к противосудорожной терапии было рекомендовано проведение полноэкзомного секвенирования.

Экзомное секвенирование выполнено в лаборатории CENTOGENE (Германия). Выявлен ранее не описанный у больных вариант нуклеотидной последовательности в 7 экзоне гена *GABRB3* (с.757C>T) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 253 позиции белка (p.Pro253Ser). De novo патогенные мутации в гене *GABRB3* в гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с ауто-сомно-доминантным заболеванием – ранняя эпилептическая энцефалопатия, тип 43 (OMIM: #617113, Epileptic encephalopathy, early infantile, 43). Данный вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC. Выявленный вариант влияет на высококонсервативный аминокислотный остаток, и алгоритмы предсказания патогенности расценивают данный вариант как вероятно патогенный – SIFT, Polyphen2_HDIV, Polyphen2_HVAR, MutationTaster, PROVEAN – класс 2 согласно рекомендациям The American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [14].

Выявленная мутация была валидирована методом секвенирования по Сэнгеру. Секвенирование 7 экзона гена *GABRB3* у родителей ребенка показало отсутствие такой же мутации. В данном случае было предположено de novo происхождение выявленного варианта.

Учитывая данные анамнеза (отягощенный перинатальный анамнез, длительный эпилептический статус, фармакорезистентное течение эпилепсии), клинические данные (эпилептические приступы), данные ЭЭГ (регистрируется региональная эпилептиформная активность в структуре замедления в левой задневисочной области (T5), замедление дельта-, тета-диапазона в левой лобной области (F3), региональная эпилептиформная активность в левой лобной области (F3) в структуре замедления, индекс эпилептиформной активности низкий (5–10%)), а также изменения на МРТ головного мозга (обратимые диффузные остаточные постгипоксические изменения церебральной структуры в виде вторичного расширения наружных и внутренних ликворных пространств, наличие очаговых изменений на фоне гипомиелинизации неочевидно), в неврологическом статусе гипотонически-астатический синдром, выявленная мутация в гене *GABRB3*, ребенку А. установлен следующий диагноз: Эпилепсия генетическая, фармакорезистентное течение, ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия тип 43, ассоциированная с мутацией в гене *GABRB3* (OMIM: #617113), состояние кетоза на фоне кетогенной диеты, состояние после рефрактерного

эпилептического статуса фокальных приступов, атонически-астатический синдром, задержка психомоторного и предречевого развития.

На фоне проведенного лечения (коррекции кетогенного соотношения, белков и калорий) состояние стабильное, количество приступов сократилось после стабилизации уровня кетоновых тел (сохраняются единичные приступы с минимальной клинической картиной). На высоких концентрациях кетонов (>5 ммоль/л в крови) отмечается увеличение приступов.

Ребенок получает восстановительное лечение (Войта терапия), нейрометаболическую терапию (левокарнитин, убидекаренон) и витаминотерапию.

Обсуждение. В статье мы представляем клинический случай инфантильной ЭЭ с ранее неопианной мутацией в гене *GABRB3*. На сегодняшний день в литературе описаны 5 случаев ранней ЭЭ, обусловленной мутациями в гене *GABRB3* [10, 13, 18], основные характеристики которых представлены в таблице. Показано, что для данной формы ЭЭ характерны: 1) начало судорог в младенчестве (возраст <10 мес); 2) клинический полиморфизм приступов, включая инфантильные спазмы; 3) переменные изменения на ЭЭГ и 4) ассоциированные сопутствующие нарушения, такие как задержка развития, синдром дефицита внимания и гиперактивности, аутистические особенности поведения и умственная отсталость.

Как и в описанных в литературе клинических наблюдениях, у нашего пациента наблюдались различные типы приступов, резистентные к терапии со склонностью к группировке в кластеры и развитию рефрактерного эпилептического статуса, и задержка в психомоторном и предречевом развитии.

Приведенный клинический случай свидетельствует о возможности использования КД в комплексной терапии рефрактерного эпилептического статуса у пациента с мутацией в гене *GABRB3*, что соотносится с мировым опытом лечения эпилептического статуса [19, 20]. Длительное проведение тиопенталовой комы у ребенка не сопровождалось жизнеугрожающими осложнениями, но и не достигало стойкого купирования эпилептического статуса, что было связано, по-видимому, с данной формой генетической эпилепсии.

У больного была обнаружена мутация, влияющая на высококонсервативный белковый домен, расположенный во второй трансмембранной петле, соединяющий ионный канал (рис. 1). Трудно объяснить без каких-либо функциональных исследований in vitro или in vivo, каков патогенный механизм этого варианта; однако, вероятно, это связано с потерей функции и гаплонедостаточностью. Возможно, что положение аминокислотной замены в поре рецептора может отрицательно влиять на рецепторную функцию, например, путем ингибирования открытия поры и последующего потока хлора.

Также могут играть роль и другие механизмы, включая снижение экспрессии белка *GABRB3* и нарушенное движение ионов через клеточную мембрану в области поры, образованной белком *GABRB3* [13].

GABRB3 также участвует в формировании других заболеваний нервной системы, таких как аутизм, абсансная эпилепсия детства и синдром Ангельмана

Основные характеристики ранней ЭЭ, обусловленной мутациями в гене *GABRB3*

Мутация	Происхождение	Возраст начала приступов, мес	Тип приступов	ЭЭГ	Течение приступов и эффект от терапии	Другие симптомы	Умственная отсталость	Источник
c.328A>G; p.Asn110Asp	De novo	5	Инфантильные спазмы, миоклонические судороги	Гипсаритмия	Отсутствуют данные о наблюдении	Не описано	н/д	[13]
c.358G>A; p.Asn120Asp	De novo	10	Инфантильные спазмы	Генерализованные вспышки 2 Гц	Синдром Леннокса-Гастро	Синдром дефицита внимания и гиперактивности	Тяжелая (?)	[13]
c.413_415dupACC; p.Asn138_Arg139insHis	De novo	2	Миоклонические фокальные судороги, атонические отклонения головы	Мультифокальные генерализованные вспышки супрессии	Терапевтический ответ на левитирацетам и топирамат	«Мягкие» аутистические проявления	Тяжелая	[10]
c.539A>G; p.Glu180Gly	De novo	10	Инфантильные спазмы	Генерализованные вспышки 2 Гц	Синдром Леннокса-Гастро	Синдром дефицита внимания и гиперактивности Импульсивность Нарушение сна	Тяжелая	[13]
c.905A>G; p.Tyr302Cys	De novo	10	Фокальные дизкогнитивные приступы	Медленная височная активность	Синдром Леннокса-Гастро	Не описано	Тяжелая; 20 слов в 4 года	[13]
c.860C>T; p.Thr287Ile	De novo	3	Фокальные моторные судороги, тонические приступы	Генерализованная активность Дельта/тета мультифокальные разряды	Продолжающиеся судороги с нарушением поведения, фокальными, моторными, миоклоническими и тоническими приступами	Не описано	Тяжелая	[18]
c.757C>T p.Pro253Ser	De novo	3	Генерализованные тонико-клонические судороги	Медленно-волновая активность с единичными эпилептиформными комплексами в правом полушарии с тенденцией к генерализации	Продолжающиеся тонико-клонические судороги	Гипотония, задержка психомоторного и предречевого развития	Тяжелая	Собственное наблюдение

[16, 17]. Вариант нуклеотидной замены в промоторной области гена *GABRB3* (замена Т>С в позиции _897, нумерация по отношению к инициаторному метионину экзона 1а), который приводит к уменьшению транскрипционной способности промотора, связан с абсансной эпилепсией детства [12]. Кроме того, показано, что редкий вариант в гене *GABRB3* – миссенс-мутация (с.31С>Т; p.Pro11Ser) [15] и варианты (с.44С>Т; p.Ser15Phe и с.94Г>А; p.Gly32Arg) (NM_021912.4) связаны с фенотипом абсансной эпилепсии детства, ассоциированной с миоклонусом век и генерализованными тонико-клоническими судорогами [6, 11].

У детей на ЭЭГ описаны типичные генерализованные вспышки 3 Гц и волновые разряды с ослаблением клинических симптомов в более старшем возрасте без неврологических осложнений.

Идентифицированные мутации также выявлены у здоровых членов семьи пробандов, предполагая переменную пенетрантность.

Идентифицированные мутации также выявлены у здоровых членов семьи пробандов, предполагая переменную пенетрантность.

Однако те же самые мутации не были обнаружены среди 630 здоровых лиц, сопоставимых по этническому признаку и полу в одном крупном исследовании [6, 11]. Тем не менее, мутация p.Pro11Ser позже была описана у непораженного индивида, и предполагается, что это может быть редкий однонуклеотидный полиморфизм [6, 15]. Интересно, что генетические варианты, связанные с абсансной эпилепсией, в детском возрасте сгруппированы гораздо ближе к N-концевому домену белка, чем те, которые были обнаружены в гене *GABRB3* при ранней ЭЭ.

Заключение

Представленное в данной статье собственное клиническое наблюдение показывает, что мутации в гене

GABRB3 могут быть причиной ранней ЭЭ, и демонстрирует важность проведения ДНК-диагностики с использованием метода экзомного секвенирования с целью поиска молекулярного дефекта.

Конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Kozhanova T.V.  0000-0001-9101-5213

Zhilina S.S.  0000-0002-2400-0748


Mescheryakova T.I.  0000-0002-5970-565X

Lukyanova E.G.  0000-0002-0531-9315

Bolshakova E.S.  0000-0002-6936-3104

Osipova K.V.  0000-0002-5503-4529

Ayvazyan S.O.  0000-0001-9363-8836

Prityko A.G.  0000-0001-8899-4107

Литература

1. Macdonald RL, Olsen RW. GABA_A receptor channels. *Annu. Rev. Neurosci.* 1994; 17: 569–602.
2. Baumann SW, Baur R, Sigel E. Forced subunit assembly in $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ GABA_A receptors. Insight into the absolute arrangement. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 46020–46025.
3. Sigel E, Steinmann ME. Structure, function, and modulation of GABA_A receptors. *J. Biol. Chem.* 2012; 287: 40224–40231.
4. Miller PS, Aricescu AR. Crystal structure of a human GABA_A receptor. *Nature.* 2014; 512: 270–275.
5. Fukuda A. Diuretic soothes seizures in newborns. *Nat. Med.* 2005; 11: 1153–1154.
6. Hirose S. Mutant GABA_A receptor subunits in genetic (idiopathic) epilepsy. *Prog. Brain. Res.* 2014; 213: 55–85.
7. Macdonald RL, Kang JQ, Gallagher MJ. Mutations in GABA_A receptor subunits associated with genetic epilepsies. *J. Physiol.* 2010; 588: 1861–1869.
8. Tanaka M, DeLorey TM, Delgado-Escueta AV, Olsen RW. *GABRB3*, epilepsy and neurodevelopment. *Epilepsia.* 2010; 51: 77.
9. Delahanty RJ, Kang JQ, Brune CW, Kistner EO, Courchesne E, Cox NJ, Cook EH Jr, Macdonald RL, Sutcliffe JS. Maternal transmission of a rare *GABRB3* signal peptide variant is associated with autism. *Mol. Psychiatry.* 2011; 16: 86–96.
10. Hamdan FF, Srouf M, Capo-Chichi JM, Daoud H, Nassif C, Patry L, Massicotte C, Ambalavanan A, Spiegelman D, Diallo O, Henrion E, Dionne-Laporte A, Fougerat A, Pshzhetsky AV, Venkateswaran S, Rouleau GA, Michaud J. De novo mutations in moderate or severe intellectual disability. *PLoS. Genet.* 2014; 10: e1004772.
11. Tanaka M, Olsen RW, Medina MT, Schwartz E, Alonso ME, Duron RM, Castro-Ortega R, Martinez-Juarez IE, Pascual-Castroviejo I, Machado-Salas J, Silva R, Bailey JN, Bai D, Ochoa A, Jara-Prado A, Pineda G, Macdonald RL, Delgado-Escueta AV. Hyperglycosylation and reduced GABA currents of mutated *GABRB3* polypeptide in remitting childhood absence epilepsy. *Am. J. Hum. Genet.* 2008; 82: 1249–1261.
12. Urak L, Feucht M, Fathi N, Hornik K, Fuchs K. A *GABRB3* promoter haplotype associated with childhood absence epilepsy impairs transcriptional activity. *Hum. Mol. Genet.* 2006; 15: 2533–2541.
13. Allen AS, Berkovic SF, Cossette P, Delanty N, Dlugos D, Eichler EE, Epstein MP, Glauser T, Goldstein DB, Han Y, Heinzen EL, Hitomi Y, Howell KB, Johnson MR, Kuzniecky R, Lowenstein DH, Lu YF, Madou MR, Marson AG, Mefford HC, Esmaeeli Nieh S, O'Brien TJ, Ottman R, Petrovski S, Poduri A, Ruzzo EK, Scheffer IE, Sherr EH, Yuskaitis CJ, Abou-Khalil B, Alldredge BK, Bautista JF, Berkovic SF, Boro A, Cascino GD, Consalvo D, Crumrine P, Devinsky O, Dlugos D, Epstein MP, Fiol M, Fountain NB, French J, Friedman D, Geller EB, Glauser T, Glynn S, Haut SR, Hayward J, Helmers SL, Joshi S, Kanner A, Kirsch HE, Knowlton RC, Kossoff EH, Kuperman R, Kuzniecky R, Lowenstein DH, McGuire SM, Motika PV, Novotny EJ, Ottman R, Paolicchi JM, Parent JM, Park K, Poduri A, Scheffer IE, Shellhaas RA, Sherr EH, Shih JJ, Singh R, Sirven J, Smith MC, Sullivan J, Lin Thio L, Venkat A, Vining EP, Von Allmen GK, Weisberg JL, Widdess-Walsh P, Winawer MR. De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature.* 2013; 501: 217–221.
14. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehms HL. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.* 2015; 17: 405–424.
15. Lachance-Touchette P, Martin C, Poulin C, Gravel M, Carmant L, Cossette P. Screening of *GABRB3* in French-Canadian families with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia.* 2010; 51: 1894–1897.
16. Dan B, Boyd SG. Angelman syndrome reviewed from a neurophysiological perspective. The UBE3A-*GABRB3* hypothesis. *Neuropediatrics.* 2003; 34: 169–176.
17. DeLorey TM, Handforth A, Anagnostaras SG, Homanics GE, Minassian BA, Asatourian A, Faselow MS, Delgado-Escueta A, Ellison GD, Olsen RW. Mice lacking the $\beta 3$ subunit of the GABA_A receptor have the epilepsy phenotype and many of the behavioral characteristics of Angelman syndrome. *J. Neurosci.* 1998; 18: 8505–8514.
18. Papandreou A, Mctague A, Trump N, Ambegaonkar G, Ngoh A, Meyer E, Scott R, Kurian M. *GABRB3* mutations: a new and emerging cause of early infantile epileptic encephalopathy. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2016; 58 (4): 416–420.
19. Caraballo RH, Flesler S, Armeno M, Fortini S, Agustinho A, Mestre G, Cresta A, Buompadre MC, Escobal N. Ketogenic diet in pediatric patients with refractory focal status epilepticus. *Epilepsy Res.* 2014; 108 (10): 1912–1916.
20. Fung LW. Re: the ketogenic diet for the treatment of pediatric status epilepticus. *Pediatr. Neurol.* 2014; 51 (2): e7.