

*Н.Ю. Перунова***СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ
МЕХАНИЗМАХ И ПАТОГЕНЕЗЕ ОСНОВНЫХ ФОРМ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ
ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ЭПИЛЕПСИИ***Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург*

В Международной классификации эпилепсий и эпилептических синдромов 1989 г. [7] выделены синдромы как парциальной и генерализованной, так и симптоматической, криптогенной и идиопатической эпилепсии. Последние характеризуются как “болезни, не вызываемые явными причинами, за исключением предполагаемой наследственной предрасположенности” и встречаются в 25—30% случаев всех эпилепсий [2]. Идиопатические генерализованные эпилепсии (ИГЭ) характеризуются такими общими признаками, как дебют приступов преимущественно в детском и подростковом возрасте, высокая частота эпилепсии среди родственников, отсутствие какого-либо органического заболевания головного мозга, являющегося причиной эпилепсии, и очаговых симптомов в неврологическом статусе, нормальный интеллект пациентов, отсутствие при нейровизуализации грубых морфологических изменений в мозге. Для ИГЭ также характерны наличие триады первично-генерализованных приступов (абсансов, миоклонических пароксизмов и генерализованных судорожных припадков) в любых сочетаниях, регистрация на ЭЭГ в межприступном периоде спайк-волновой и полиспайк-волновой эпилептиформной активности и возможность купирования всех приступов (в особенности вальпроатами) [2].

В соответствии с Международной классификацией эпилепсии в группу ИГЭ включены: доброкачественные неонатальные семейные судороги; доброкачественные неонатальные судороги; доброкачественная миоклоническая эпилепсия детского возраста; детская и юношеская абсансная эпилепсия (соответственно ДАЭ и ЮАЭ); юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ); идиопатическая генерализованная эпилепсия с генерализованными тонико-клоническими судорожными припадками (ИГЭ — ГСП); другие формы идиопатической

генерализованной эпилепсии, не определенные выше; эпилепсии с припадками, характеризующимися специфическим характером провокации [7]. Среди указанных форм наиболее распространены ДАЭ, ЮАЭ, ЮМЭ и ИГЭ-ГСП [2].

ДАЭ — форма ИГЭ, проявляющаяся основным видом приступов — абсансами с дебютом в детском возрасте и наличием на ЭЭГ специфического паттерна — генерализованной спайк-волновой активности с частотой 3 гц. Дебют ДАЭ происходит в возрасте от 2 до 8 лет. Абсансы характеризуются внезапным коротким выключением (или значительным снижением уровня) сознания с отсутствием или минимальными моторными феноменами. Типичные абсансы при ДАЭ могут быть простыми или сложными, протекающими с минимальным моторным компонентом — миоклоническим, тоническим, атоническим, вегетативным, автоматизмами. Генерализованные судорожные припадки возникают у 16—50% больных ДАЭ. Рассеянная неврологическая симптоматика обнаруживается у 1/3 больных, интеллектуальный дефицит — у 5% [1, 2].

ЮАЭ — разновидность идиопатической генерализованной эпилепсии, характеризующаяся абсансами, впервые проявляющимися в пубертатном периоде с высокой вероятностью присоединения генерализованных судорожных припадков и характерными изменениями ЭЭГ в виде генерализованной спайк-волновой активности частотой 3гц и более. Дебют ЮАЭ варьирует в возрасте от 9 до 21 года с максимумом в 9—13 лет. Абсансы чаще бывают простыми, чем сложными. Генерализованные судорожные припадки отмечаются в 67—85% наблюдений, нередко они связаны со временем пробуждения и засыпания. Наличие неврологической симптоматики и нарушений интеллекта для ЮАЭ нехарактерно [1, 2].

ЮМЭ — это форма идиопатической генерализованной эпилепсии подросткового возраста с генетическим дефектом, которая характеризуется массивными билатеральными миоклоническими приступами, возникающими преимущественно в руках при пробуждении пациентов. Дебют ЮМЭ происходит в возрасте 7—22 лет, преимущественно в 12—18 лет. Основным симптомом ЮМЭ являются миоклонические приступы — неожиданные короткие насильственные подергивания различных групп мышц при сохраненном сознании. Можно выделить 2 типа миоклонических пароксизмов — массивные с симметричными синхронными подергиваниями конечностей и асимметричные асинхронные. Частота и выраженность миоклонических пароксизмов различны. Генерализованные судорожные припадки при ЮМЭ наблюдаются в 65—95% случаев. Характерной особенностью миоклонических пароксизмов и генерализованных судорожных припадков при ЮМЭ является их зависимость от суточных циркадных ритмов. Депривация сна и резкое внезапное пробуждение служат типичными провоцирующими факторами. Абсансы при ЮМЭ встречаются в 33,3% случаев. Неврологические очаговые симптомы не выявляются, интеллектуальные расстройства отсутствуют и служат одним из критериев исключения синдрома [1, 2].

Эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными припадками проявляется исключительно генерализованными судорогами без ауры, фокуса на ЭЭГ, структурного поражения головного мозга и текущего заболевания, способного стать причиной эпилепсии. В Международную классификацию эпилепсии включен единственный синдром, проявляющийся изолированными ГСП — эпилепсия с генерализованными судорожными приступами пробуждения. Эпилепсия с изолированными ГСП является наиболее гетерогенным синдромом ИГЭ и в то же время в соответствии с указанными критериями должна быть систематизирована как отдельная форма ИГЭ. Дебют генерализованных судорожных припадков варьирует от одного года до 30 лет с максимумом в 10—17 лет. Клинически припадки в большинстве случаев проявляются как генерализованные тонико-клонические судорожные, у некоторой части больных — как клонико-тонико-клонические. Преобладают пароксизмы, возникающие во время пробуждения, засыпания,

во сне, в периоде послеобеденной релаксации. Среди провоцирующих факторов следует отметить депривацию сна, внезапное пробуждение, фотосенситивность, менструацию. Очаговые неврологические симптомы и снижение интеллекта нехарактерны. Генерализованная эпилепсия представлена комплексами “спайк-волна” частотой 3-4 Гц, комплексами “полиспайк-волна” [1, 2].

Распространенность ИГЭ составляет 2,9 на 1000 населения, а заболеваемость — 14,8 на 100 тысяч населения. Среди больных эпилепсией пациенты с ИГЭ составляют 30,3% [1].

Изучение молекулярно-генетических механизмов эпилепсии получило особое развитие в течение последнего десятилетия. С генетической точки зрения все формы эпилепсии можно подразделить на моногенные, эпилепсии с наследственной предрасположенностью и эпилепсии, в этиологии которых наследственные факторы не играют значительной роли. Около 40% всех эпилепсий предположительно связаны с генетическими нарушениями [21]. Любое моногенное наследственное заболевание, в том числе моногенная форма эпилепсии, может быть картировано и ген идентифицирован за 2—3 года. Сложнее обстоит дело с полигенными заболеваниями, к которым относят большинство форм ИГЭ [46].

Ген, кодирующий альфа-4-субъединицу нейрональных никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (НАхР), оказался ответственным за развитие аутосомно-доминантной лобной эпилепсии с ночными пароксизмами. Ген картирован в области хромосомы 20q13.2-q13.3, мутации обнаружены в гене *CHRNA4*. Последствием мутаций в генах является снижение эффективности работы ионных каналов — уменьшение проницаемости для ионов Ca^{2+} . Предполагается, что гены, кодирующие синтез субъединиц НАхР, могут быть основой и для различных форм ИГЭ [46].

Роль вольтаж-зависимых Ca^{2+} -каналов в патогенезе абсансной эпилепсии доказана на генетических моделях заболевания — мышцах и крысах GAERS [17, 49].

Гены, контролирующие работу K^{+} -каналов с потенциалзависимым воротным механизмом, открыты в семьях с доброкачественными семейными судорогами новорожденных. K^{+} -каналы способствуют реполяризации мембран нейронов, что приводит к активации ионных

каналов возбуждающих нейромедиаторов. Первый локус (EBN1) картирован на хромосоме 20q и оказался геном (названным KCNQ2), кодирующим один из калиевых каналов. Второй локус (EBN2) расположен на хромосоме 8q24, где идентифицирован ген KCNQ3. KCNQ2 и KCNQ3 совместно проявляются в большинстве областей мозга. Роль локуса EBN1 как кандидата на сцепленность с различными формами ИГЭ (ЮАЭ, ЮМЭ, ИГЭ с генерализованными судорожными припадками, ИГЭ с генерализованными судорожными припадками просыпания) рядом исследователей отрицается [47], а некоторыми, напротив, — доказывается [12].

Мутации генов, кодирующих субъединицы ионных Na^+ -каналов, связаны с развитием генерализованной эпилепсии с “фебрильными судорогами плюс”. Локус GEFS1 картирован на хромосоме 19q13 в австралийской популяции. В области GEFS1 располагается ген SCN1B, кодирующий бета₁-субъединицу Na^+ -канала с потенциалзависимым воротным механизмом, являющийся геном-кандидатом. Na^+ -каналы с потенциалзависимым воротным механизмом ответственны за генерацию и распространение потенциала действия в нервной и мышечной тканях. Молекулярный анализ выявил точечную мутацию SCN1B, нарушающую структуру бета₁-субъединицы, в связи с чем замедляются инактивация Na^+ -канала и его восстановление после инактивации. Избыток ионов натрия в нейронах приводит к гипервозбудимости последних. В испанской популяции доказана сцепленность фебрильных судорог с хромосомой 2q23-q31 [29].

Большинство форм эпилепсии, в том числе ИГЭ, не являются моногенными [46]. Для ИГЭ характерно семейное накопление, что позволяет предположить существенную роль семейных факторов. Обычно констатируют сложное наследование, не описывая модель наследования [21]. Комплексный анализ наследования при немиоклонических формах ИГЭ с генерализованными судорожными припадками показал, что наиболее подходящей оказывается смешанная модель (основная аутосомно-кодминантная аллель вместе с мультифакториальным компонентом). Наличие в семьях больных сочетания различных синдромов ИГЭ позволяет предположить их гетерогенную природу с наличием главных и второстепенных генов, комбинации которых определяют форму ИГЭ [3, 28, 31].

Установлено расположение локуса, ответственного за развитие ЮМЭ, на коротком плече хромосомы 6 (локус EJM1), рядом с локусом HLA. Была предложена аутосомно-доминантная модель наследования с 70% пенетрантностью [42]. Ген ЮМЭ еще не идентифицирован. Высказано предположение [35, 38], что геном-кандидатом является ген, кодирующий GABA бета₁-рецепторы (GABABR1). Нейрофизиологические и фармакологические исследования предполагают важнейшую роль GABAB-рецепторов в эпилептогенезе абсансных припадков. GABABR1 картируется на хромосоме 6p21.3. в области около локуса EJM1. Второй ген, имеющий отношение к ЮМЭ, лоцируется на хромосоме 15q14, причем доказана связь с участком гена CHRNA7, кодирующего синтез альфа₇-субъединиц NaхР [39]. CHRNA7 — второй наиболее вероятный ген, детерминирующий развитие ЮМЭ [13, 14]. В настоящее время можно предполагать доминантно-рецессивную модель ЮМЭ с расположением доминантного локуса на хромосоме 6p [22,23]. Генетическая гетерогенность ЮМЭ доказывается отсутствием сцепленности с хромосомой 6p в испанской популяции в трети исследований [34].

Клиническая неоднородность ЮМЭ осложняет исследования. Возможно, существуют генетические варианты различных фенотипов ЮМЭ: исключительно с миоклоническими пароксизмами; с миоклоническими пароксизмами и генерализованными судорожными припадками; с абсансами; с фотосенситивностью [1, 2].

Дискуссионным является вопрос о генетическом единстве различных форм ИГЭ. Ряд исследователей [22, 42] доказывают специфичность локуса на коротком плече хромосомы 6 только для ЮМЭ, но не для других форм ИГЭ, подчеркивая генетическую гетерогенность ИГЭ. В то же время группа немецких исследователей [39] считают локус EJM1 связанным с различными формами ИГЭ (ДАЭ, ЮАЭ, идиопатической генерализованной эпилепсией с редкими генерализованными судорожными припадками и генерализованными судорожными припадками пробуждения), называя его “локус эпилепсии”, “большой локус распространенных субтипов ИГЭ”. В немецкой популяции больных получен высокий lod-балл=3,9, допускающий доминантный режим наследования с 70% пенетрантностью. Авторы допускают связь противоречивых результатов с этническими вариациями.

С хромосомой 6p связывают наследование субклинических изменений на ЭЭГ (“полиспайк-волна”, “спайк-волна” 3—6 гц) в семьях больных, причем доказывается наследование по аутосомно-доминантному типу с 70% пенетрантностью [42].

Была предложена стратегия поиска локусов ИГЭ с исследованием в первую очередь 6, 8 и 20-й хромосом; последующим изучением хромосомных сайтов, гомологичных локусам, определяющим комплексы “спайк-волна” на ЭЭГ у мышей (2q, 8q, 11p, 12p, 15q, 16q), и при отсутствии результатов — скринингом остального генома человека. Дифференцируются 6 хромосомных локусов, связанных с ИГЭ [9]. Для ЮМЭ — это локусы на хромосомах 6p и 15q. Вероятно, что локус на хромосоме 6p проявляет фенотипы классической ЮМЭ, grand mal просыпания и, возможно, ЮМЭ с абсансами. 2 отдельных локуса предположительно представляют ДАЭ: на хромосоме 1p — ДАЭ, эволюционирующую в ЮМЭ; на хромосоме 8q24 — ДАЭ с grand mal. Сообщается еще о 2 возможных локусах, связанных с ИГЭ: на хромосоме 3p (grand mal и генерализованные комплексы “спайк-волна”) и на хромосоме 8q24 (генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами, проявлениями ЮМЭ, абсансами, генерализованными комплексами “спайк-волна”). Исследования успешно продвигаются в результате международного консорциума по генетическим исследованиям эпилепсии (Genetic Epilepsy Studies International Consortium, GENES).

Предполагаемая сцепленность ДАЭ (протекающей с генерализованными судорожными припадками) с хромосомой 8q24 подтверждается и другими авторами в японской и индийской популяциях [18, 32, 33, 48]. Высказывается мнение о расположении локуса, общего для всех форм ИГЭ, на хромосоме 8q24.3, в области, перекрывающей ранее идентифицированные локусы ИГЭ [24]. Обсуждается связь описанной в последние годы семейной миоклонической эпилепсии взрослых (FAME) с хромосомой 8q24 [37].

Возможна связь ДАЭ с генами, кодирующими бета₃-субъединицы GABA(A)-рецепторов и располагающимися на длинном плече хромосомы 15 (15q11-q13) [15]. Не исключено сцепление спектра связанных с ИГЭ нарушений с располагающимися тут же генами, кодирующими альфа₅-, бета₃- и гамма₃-субъединицы GABA(A)-рецепторов [38].

В качестве одного из генов-кандидатов, обеспечивающих развитие ЮАЭ, рассматривается расположенный на хромосоме 21q22.1. ген каинат-избирательных глутамат-рецепторов (GRK1). Изучаются новые локусы на хромосомах 3q26, 4q23, 2q36, представляющих общие синдромы ИГЭ и, вероятно, обеспечивающие генерализованные судорожные припадки при ИГЭ [40].

Патогенез ИГЭ до настоящего времени полностью еще не изучен. Было предложено три концепции возникновения первично-генерализованной эпилепсии: центрэнцефалическая, кортико-ретикулярная и таламо-кортикальная [1,2].

Впервые Н. Jasper обнаружил появление спайк-волновой активности при стимуляции ядер таламуса у кошек с экспериментальной моделью эпилепсии — “экспериментальной генерализованной пенициллиновой эпилепсией”. Концепция “центрэнцефалической системы” и “центрэнцефалической эпилепсии” была предложена W. Penfield. Центрэнцефалическая система локализуется в оральных отделах ствола мозга, включает восходящую ретикулярную формацию, ответственна за высокий уровень нейрональной интеграции и координирует связи ствола с диэнцефальной областью, подкорковыми ядрами и корой. Согласно гипотезе W. Penfield, Н. Jasper, эпилептогенный очаг при первично-генерализованной эпилепсии локализуется в центрэнцефалической системе. Разряд мгновенно распространяется билатерально и синхронно на обе гемисферы. Начало разряда в центрэнцефалической системе объясняет мгновенное выключение сознания и двусторонние судорожные феномены. В последние годы гипотеза “центрэнцефалической эпилепсии” претерпела изменения с развитием концепции кортико-таламической, а затем таламо-кортикальной эпилепсии. Исследования в этой области, начавшиеся с середины 80-х годов, связаны с работами Dooze H., Gloor P., Avoli M. [1].

Экспериментальные исследования в области патогенеза генерализованной эпилепсии проводятся на генетических моделях: это обезьяны Papio-Papio, различные линии мышей, крысы линий GERF, WISTAR, WAG/Rij. Особенно широко используются крысы линии GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg) [30].

В интраламинарной области таламуса открыта проводящая таламо-кортикальная система — “recruiting system”, раздражение которой у

Подопытных животных приводит к распространению возбуждения на оба полушария мозга и появлению спайк-волновой активности 3 гц [36]. Доказано, что в возникновении генерализованной активности 3 гц участвуют кора головного мозга и таламус [8,20]. Вопрос о том, кора или таламус первичны в генерации данной активности, остается спорным. Сторонники кортико-таламической концепции [6, 8, 41] считают первичным возникновение возбуждения в коре с последующей передачей в таламус. Согласно таламо-кортикальной концепции предполагается, что активность таламуса синхронизируется с деятельностью коры, несколько опережая ее. Первично-генерализованная эпилепсия возникает при наличии избыточно высокой возбудимости таламо-кортикальной системы [11, 25, 26, 43, 45].

Изучение биоэлектрической активности мозга у подопытных животных способствует уточнению патогенеза генерализованных припадков [4, 36]. Показана роль в генерации эпилептического разряда поясной извилины, орбитофронтальной коры, амигдалогиппокампаального комплекса [4, 50]. Выявлено модулирующее влияние *globus pallidum* и *s.nigra*, опосредуемое через субталамические ядра, на возникновение абсансов и генерализованной активности 3 гц [10].

При ИГЭ гипервозбудимость таламо-кортикальной системы генетически детерминирована и обусловлена нестабильностью мембран нейронов с невозможностью поддержания необходимого градиента концентрации ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- и изменением функции GABA(A) и GABA(B)-рецепторов [20].

Подчеркивается роль Т-типа Ca^{2+} -каналов, активация которых усиливает возбудимость таламических нейронов и "вспышечную" активность [20].

Рецепторы, взаимодействующие с важнейшим тормозным нейромедиатором — гамма-аминобутировой кислотой (GABA), делятся на 2 вида. GABA(A)-рецепторы гетерогенны и связаны с Cl^- -каналами [19]. Расположенные в ретикулярных таламических ядрах GABA(A)-рецепторы при возбуждении снижают возможность генерации таламических вспышек [20, 44, 50]. Возможно, что повреждение альфа₁- и альфа₄-субъединиц GABA(A)-рецепторов с воздействием на релейные таламические ядра играет роль в патогенезе развития абсансов [5]. GABA(B)-рецепторы гетерогенны и играют важнейшую роль в синаптической передаче [19].

Они могут обеспечивать длительную гиперполяризацию таламических нейронов, способствующую формированию вспышек [20]. В патогенезе первично-генерализованной эпилепсии придается роль нарушению баланса GABA и глутамата [27], а также взаимодействию глутаматергических и серотонинергических механизмов [16].

Несмотря на генетически детерминированную мембранную нестабильность, клинические проявления большинства форм ИГЭ возникают не с рождения, а в детском и юношеском возрасте, что связано, возможно, с влиянием гормонов (в первую очередь половых) на порог судорожной готовности мозга [1].

Выделение в Международной классификации эпилепсии 1989 г. группы идиопатических генерализованных эпилепсий стимулировало их изучение в последние годы. Следует ожидать, что активно проводимые молекулярно-генетические и экспериментально-клинические исследования со временем позволят окончательно установить этиологические и патогенетические механизмы ИГЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение эпилепсий у детей. / Под ред. П.А.Темина, М.Ю.Никаноровой — М., 1997.
2. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. — М., 2000.
3. Arcos-Burgos M., Palacio L.G., Jimenez I. et al. // *Rev. Neurol.* — 1998. — Vol.26. — № 149. — P. 50—52.
4. Armand V., Gabriel S., Hoffmann P. et al. // *Brain Res.* — 1998. — Vol. 803. — №1—2. — P. 19—26.
5. Banerjee P.K., Tillakaratne N.J., Brailowsky S. et al. // *Exp.Neurol.* — 1998. — Vol.154. — № 1. — P. 213—223.
6. Brailowsky S., Montiel T., Boehrer A. et al. // *Neuroscience.* — 1999. — Vol.93. — №3. — P. 1173—1177.
7. Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes.// *Epilepsia.* — 1989. — Vol. 30 — P. 389—399.
8. Danober L., Derensart C., Depaulus A. et al. // *Prog. Neurobiol.* — 1998. — Vol.55. — №1. — P. 27—57.
9. Delgado-Escueta A.V., Medina M.T., Serratosa J.M. et al. // *Adv. Neurol.* — 1999. — № 79 — Pp.351—374.
10. Deransart C., Riban U., Le B.T., Hechler U. et al. // *Neurosci.Lett.* — 1999. — Vol. 265. — № 2. — P. 131—134.
11. Destexne A. // *Eur.J.Neurosci.* — 1999. — Vol. 11. — № 6. — P. 2175—2181.
12. Durner M., Zhou G., Fu D., Shinnar S., Resor D. et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 1999. — Vol. 64. — № 5. — P. 1411—1419.
13. Durner M., Shinnar S., Resor S.R. et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 2000. — Vol. 96. — № 1. — P. 49—52.
14. Elmslie F.U., Rees M., Williamson M.P. et al. // *Hum Mol. Genet.* — 1997. — Vol.6. — № 8. — P. 1329—1334.
15. Feucht M., Fuchs K., Pichlbauer E. et al. // *Biol. Psychiatry.* — 1999. — Vol.46. — №7. — P. 997—1002.

16. Filakovszky J., Gerber K., Bagdy G. // *Neurosci.Lett.* — 1999. — Vol. 261. — №1—2. — P/ 89—92.
17. Fletcher C.F., Frankel W.N. // *Hum Mol. Genet.* — 1999. — Vol.8. — №10. — P. 1907—1912.
18. Fong G.C., Shah P.U., Gee M.N. et al. // *Am. J. Hum.Genet.* — 1998. — Vol. 63. — №4. — P. 1117—1129.
19. Fukuda H., Ito Y. // *Yakugaku. Zasshi.* — 1998. — Vol. 118. — №9. — P. 339—352.
20. Futatsugu Y., Riviello J.J. // *Brain Dev.* — 1998. — Vol. 20. — №2. — P. 75—79.
21. Gardiner R.M. // *J.Neurol.* — 2000. — Vol. 247. — № 5. — P. 327—334.
22. Greenberg D.A., Durner M., Shinnar S. et al. // *Neurology.* — 1996. — Vol. 47. — №3. — P. 750—755.
23. Greenberg D.A., Durner M., Keddache M. et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 2000. — Vol.66. — № 2. — P. 508—516.
24. Haug K., Kremerskothen J., Hallmann K. et al. // *Mol. Cell. Probes.* — 2000. — Vol. 14. — № 4. — P. 255—260.
25. Hosford D.A., Lin F.H., Wang Y. et al. // *Adv. Neurol.* — 1999. — №79 — P. 39—252.
26. Hugonard J.R. // *Adv.Neurol.* — 1999. — №79. — P. 991—999.
27. Ingram E.M., Tessler S., Bowery N.G., Emson P.C. // *Brain Res. Mol. Brain Res.* — 2000. — Vol. 75. — №1. — P. 96—104.
28. Jimenez I., Mora O., Jimenez M. et al. // *Hum. Genet.* — 1996. — Vol. 98. — №2. — P. 214—218.
29. Lopes-Cendes I., Scheffer I.E., Bercovic S.F. et al. // *Am.J.Hum.Genet.* — 2000. — Vol. 66. — №2. — P. 698—701.
30. Marescaux C., Vergnes M. // *Ital. J. Neurol. Sci.* — 1995. — Vol. 16. — №1—2. — P. 113—118.
31. Mora O., Jimenez I., Palacio L.G. et al. // *Rev. Neurol.* — 1999. — Vol. 28. — №8. — P. 768—771.
32. Morita R., Miyazaki E., Fong C.Y. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1998. — Vol. 248. — №2. — P. 307—134.
33. Morita R., Miyazaki E., Shan P.U. et al. // *Epilepsy Res.* — 1999. — Vol. 37. — № 2. — P. 151—158.
34. Obach U., Arroyo S., Santamaria J. et al. // *Neurosc. Lett.* — 2000. — Vol. 286. — №3. — P. 213—217.
35. Peters H.C., Kammer G., Volz A. et al. // *Neurogenetics.* — 1998. — Vol. 2. — № 1. — P. 47—54.
36. Pinoult D., Leresche N., Charpier S. et al. // *J. Physiol.* — 1998. — Vol. 509. — № 2. — P. 449—456.
37. Plaster N.M., Uyama E., Uchino M. et al. // *Neurology.* — 1999. — Vol. 53. — № 6. — P. 1180—1183.
38. Sander T., Peters C., Kammer G. et al. // *Am.J.Hum.Genet.* — 1999. — Vol.88. — № 4. — P. 305—310.
39. Sander T., Schultz H., Vieira-Saeker A.M. et al. // *Am. J. Med. Genet.* — 1999. — Vol. 88. — № 2. — P. 182—187.
40. Sander T., Schultz H., Saar K. et al. // *Hum. Mol. Genet.* — 2000. — Vol. 9. — № 10. — P. 1465—1472.
41. Seidenbecher T., Staak R., Pape R.C. et al. // *Eur. J. Neurosci.* — 1998. — Vol. 10. — № 3. — P. 1103—1112.
42. Serratoso J.M., Delgado-Escueta A.V., Medina M.T. et al. // *Ann. Neurol.* — 1996. — Vol. 39. — № 2. — P. 187—195.
43. Snead O.C. // *Ann. Neurol.* — 1995. — Vol. 37. — № 2. — P. 146—157.
44. Snead O.C., Banerjee P.K., Burnham M., Hampson D. // *Neurosci.* — 2000. — Vol. 20. — № 16. — P. 6218—6224.
45. Sohal U.S., Huntsman M.M., Hugonard J.R. // *J. Neurosci.* — 2000. — Vol. 20. — № 5. — P. 1735—1745.
46. Steinlein O.K. // *Clin. Genet.* — 1998. — Vol. 54. — № 3. — P. 169—175.
47. Steinlein O.K., Stoodt J., Biervert C. et al. // *Neuroreport.* — 1999. — Vol. 10. — № 6. — P. 1163—1166.
48. Sugimoto Y., Morita R., Amano K. // *Genomica.* — 2000. — Vol. 68. — № 3. — P. 264—272.
49. Talley E.M., Solorzano G., Depaulis A. et al. // *Brain Res. Mol. Brain Res.* — 2000. — Vol. 75. — № 1. — P. 159—165.
50. Vergnes M., Boehrer A., Reibel S. // *Exp. Neurol.* — 2000. — Vol. 161. — № 2. — P. 714—723.

Поступила 10.08.02.