

Получена: 13 Мая 2024 / Принята: 29 Октября 2024 / Опубликовано online: 30 Декабря 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.6.012

УДК 616.8-056.76



## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ЭНЦЕФАЛОПАТИЙ, НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И КОМПЛЕКСНЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ У ДЕТЕЙ В ТУРКЕСТАНСКОМ РЕГИОНЕ

**Нигара Х. Ерходжаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0008-2829-5070>

**Назира А. Жаркинбекова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5069-1562>

**Совет А. Ажаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0007-2289-8076>

**Сандугаш А. Рустемова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3032-2513>

**Лалахан К. Сайфуллаева**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0009-0007-6821-678X>

**Эляр Б. Рашидов**<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-0945-036X>

**Айгуль Г. Сандыбаева**<sup>6</sup>, <https://orcid.org/0009-0002-5615-2233>

**Рауан Б. Кайыржанов**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1640-4010>

<sup>1</sup> Международный Казахско-Турецкий Университет им. Х.А. Ясави, г. Туркестан, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Институт Неврологии Университетского Колледжа Лондона, г. Лондон, Великобритания;

<sup>4</sup> Туркестанская городская детская больница, Реабилитационный центр Қамқорлық, г. Туркестан, Республика Казахстан;

<sup>5</sup> Учреждение «Больница Акмарал», г. Туркестан, Республика Казахстан;

<sup>6</sup> Туркестанская городская поликлиника, г. Туркестан, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение.** Труднодиагностируемые неврологические заболевания у детей, включая эпилептические энцефалопатии (ЭЭ), нейродегенеративные заболевания (НДЗ) и комплексные неврологические фенотипы (КНФ), характеризуются высокой генетической гетерогенностью и клиническим полиморфизмом. Глубокое фенотипирование в сочетании с экзомным секвенированием может повысить точность диагностики и выявления молекулярно-генетических причин этих патологий.

**Целью настоящей работы** является глубокое фенотипирование пациентов с ЭЭ, НДЗ, КНФ и выявление молекулярно-генетических причин их путем экзомного секвенирования среди детей Туркестанского региона для совершенствования диагностики.

**Методы.** Проведено многоцентровое кросс-секционное исследование 79 детей с предположительно наследственной патологией, отобранных из 250 пациентов с труднодиагностируемыми неврологическими нарушениями. Диагностика включала клинико-неврологическое обследование, глубокое фенотипирование (точный и всесторонний анализ фенотипических отклонений) с использованием HPO и Phenomizer, экзомное секвенирование для выявления однонуклеотидных вариантов (SNV) и вариаций числа копий (CNV). Произведен частотный анализ - расчет описательных статистик для дискретных данных (средние величины - среднее арифметическое, относительные величины - интенсивный показатель) с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 29.0.1.0.

**Результаты.** Экзомное секвенирование выявило генетические вариации у 51,9% пациентов: 87,8% SNV и 12,2% CNV. Патогенные и вероятно патогенные SNV составили 75%. Глубокое фенотипирование позволило классифицировать пациентов на группы: ЭЭ (15,2%), НДЗ (49,4%), КНФ (35,4%) и выявить частые клинические проявления (судорожный синдром – 68,3%, малые аномалии развития – 60,7%, тяжелые двигательные расстройства – 46,2%). Обратное фенотипирование подтвердило клиническую значимость выявленных мутаций.

**Выводы:** Результаты показывают важность глубокого фенотипирования и экзомного секвенирования в диагностике редких неврологических заболеваний. Включение этих методов в клиническую практику повышает точность диагностики и способствует выявлению молекулярных механизмов патологий, особенно в регионах с ограниченным доступом к молекулярно-генетическим исследованиям. Исследование вносит вклад в глобальную геномику, расширяя представления о молекулярных основах редких неврологических заболеваний.

**Ключевые слова:** эпилептические энцефалопатии, нейродегенеративные заболевания, комплексные неврологические фенотипы, экзомное секвенирование, однонуклеотидные варианты, глубокое фенотипирование.

## Abstract

**INVESTIGATION OF MOLECULAR GENETIC CAUSES OF EPILEPTIC ENCEPHALOPATHIES, NEURODEGENERATIVE DISEASES AND COMPLEX NEUROLOGICAL PHENOTYPES IN CHILDREN IN THE TURKESTAN REGION****Nigara H. Yerkhojayeveva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0008-2829-5070>**Nazira A. Zharkinbekova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5069-1562>**Sovet A. Azhayev**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0007-2289-8076>**Sandugash A. Rustemova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3032-2513>**Lalakan K. Saifullaeva**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0009-0007-6821-678X>**Elyar B. Rashidov**<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-0945-036X>**Aigul G. Sandybayeva**<sup>6</sup>, <https://orcid.org/0009-0002-5615-2233>**Rauan B. Kaiyrzhanov**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1640-4010><sup>1</sup> Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkistan, Republic of Kazakhstan;<sup>2</sup> South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan;<sup>3</sup> Institute of Neurology, University College London, London, United Kingdom;<sup>4</sup> Turkestan City Children's Hospital, "Qamqorlyk" Rehabilitation Center, Turkestan, Republic of Kazakhstan;<sup>5</sup> "Akmarl Hospital" Institution, Turkestan, Kazakhstan;<sup>6</sup> Turkestan City Polyclinic, Turkestan, Kazakhstan.

**Introduction.** Hard-to-diagnose neurological disorders in children, including epileptic encephalopathies (EE), neurodegenerative diseases (NDD), and complex neurological phenotypes (CNP), are characterized by high genetic heterogeneity and clinical polymorphism. Deep phenotyping combined with exome sequencing can improve diagnostic accuracy and the identification of the molecular-genetic causes of these pathologies.

**This study aims** to improve diagnostics by conducting deep phenotyping of patients with EE, NDD, and CNP and identifying their molecular-genetic causes through exome sequencing among children in the Turkestan region.

**Materials and Methods.** A multicenter cross-sectional study was conducted on 79 children with suspected hereditary pathology, selected from a cohort of 250 patients with hard-to-diagnose neurological disorders. The diagnostic approach included clinical-neurological examination, deep phenotyping (precise and comprehensive analysis of phenotypic abnormalities) using HPO and Phenomizer, and exome sequencing to identify single nucleotide variants (SNVs) and copy number variations (CNVs). A frequency analysis was performed, calculating descriptive statistics for discrete data (mean values – arithmetic mean, relative values – intensive indicator) using IBM SPSS Statistics 29.0.1.0 software.

**Results.** Exome sequencing revealed genetic variations in 51.9% of patients: 87.8% SNVs and 12.2% CNVs. Pathogenic and likely pathogenic SNVs accounted for 75%. Deep phenotyping enabled the classification of patients into groups: EE (15.2%), NDD (49.4%), and CNP (35.4%) and identified common clinical manifestations (seizure syndrome – 68.3%, minor developmental anomalies – 60.7%, severe motor impairments – 46.2%). Reverse phenotyping confirmed the clinical significance of the identified mutations.

**Conclusions.** The results highlight the importance of deep phenotyping and exome sequencing in diagnosing hard-to-diagnose neurological disorders. The integration of these methods into clinical practice enhances diagnostic accuracy. It contributes to identifying the molecular mechanisms underlying pathologies, particularly in regions with limited access to molecular-genetic studies. This study contributes to global genomics by expanding the understanding of the molecular basis of rare neurological disorders.

**Keywords:** epileptic encephalopathies, neurodegenerative diseases, complex neurological phenotypes, whole-exome sequencing, single nucleotide variants, deep phenotyping.

## Түйіндеме

**ТҮРКІСТАН АЙМАҒЫНДАҒЫ БАЛАЛАРДА ЭПИЛЕПТИКАЛЫҚ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯЛАРДЫҢ, НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВТІ АУРУЛАРДЫҢ ЖӘНЕ КОМПЛЕКСТІ НЕВРОЛОГИЯЛЫҚ ФЕНОТИПТЕРДІҢ МОЛЕКУЛЯРЛЫҚ-ГЕНЕТИКАЛЫҚ СЕБЕПТЕРІН ЗЕРТТЕУ****Нигара Х. Ерходжаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0008-2829-5070>**Назира А. Жаркинбекова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5069-1562>**Совет А. Ажаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0007-2289-8076>**Сандугаш А. Рустемова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3032-2513>

**Лалахан К. Сайфуллаева**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0009-0007-6821-678X>

**Эляр Б. Рашидов**<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-0945-036X>

**Айгуль Г. Сандыбаева**<sup>6</sup>, <https://orcid.org/0009-0002-5615-2233>

**Рауан Б. Кайыржанов**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1640-4010>

<sup>1</sup> Қ.А. Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан, Қазақстан Республикасы.

<sup>2</sup> Оңтүстік Қазақстан медициналық академиясы, Шымкент, Қазақстан Республикасы.

<sup>3</sup> Неврология институты, Лондон университеттік колледжі, Ұлыбритания.

<sup>4</sup> Түркістан қалалық балалар ауруханасы, «Қамқорлық» оңалту орталығы, Түркістан, Қазақстан Республикасы.

<sup>5</sup> «Ақмарал ауруханасы» мекемесі, Түркістан, Қазақстан Республикасы.

<sup>6</sup> Түркістан қалалық емханасы, Түркістан, Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Балалардың диагностикалауға қиын неврологиялық аурулары, соның ішінде эпилепсиялық энцефалопатиялар (ЭЭ), нейродегенеративті аурулар (НДА) және кешенді неврологиялық фенотиптер (КНФ), жоғары генетикалық гетерогенділікпен және клиникалық полиморфизммен сипатталады. Экзомдық секвенирлеуді терең фенотиптеумен үйлестіру бұл аурулардың диагнозын қоюдың және молекулалық-генетикалық себептерін табудың дәлдігін жақсартта алады.

**Жұмыстың мақсаты.** Түркістан өңіріндегі балалар арасында ЭЭ, НДА, КНФ бар науқастардың терең фенотиптеуі мен олардағы молекулалық-генетикалық себептерді экзомдық секвенирлеу арқылы анықтау, диагностика сапасын жақсарту.

**Материалдар мен әдістер.** Диагностикалауы қиын неврологиялық бұзылымы бар 250 бала арасынан тұқым қуалайтын патологиясы болуы мүмкін деп таңдап алынған 79 балаға көпорталықты кросс-секциялық зерттеу жүргізілді. Диагностика клиникалық-неврологиялық тексеруді, НРО және Phenomizer пайдаланыммен (с использованием) терең фенотиптеуді (түбегейлі және жан-жақты фенотиптік ауытқуларды талдау), бірнуклеотидті варианттарды (SNV) және көшірме санының вариацияларын (CNV) табу үшін экзомдық секвенирлеуді қамтыды. Жиілік талдауы жүргізілді – дискретті деректер үшін сипаттамалық статистиканы есептеу (орташа мәндер – арифметикалық орта, салыстырмалы мәндер – қарқындылық көрсеткіші) IBM SPSS Statistics 29.0.1.0 бағдарламалық жасақтамасын пайдалану арқылы орындалды.

**Нәтижелер.** Экзомдық секвенирлеу 51,9% пациентте генетикалық вариацияларды айқындады: олардың 87,8%-ы SNV, 12,2%-ы CNV. Патогенді және патогендігі ықтимал SNV үлесі 75%-ды құрады. Түбегейлі фенотиптеу пациенттерді ЭЭ (15,2%), НДЗ (49,4%) және КНФ (35,4%) топтастыруға (классифицировать, группировать) және жиі кездесетін клиникалық көріністерді (проявления) (құрысу синдромы – 68,3%, дамудың ұсақ аномалиялары – 60,7%, қатты қозғалыс бұзылыстары – 46,2%) айқындауға мүмкіндік берді. Кері фенотиптеу айқындалған мутациялардың клиникалық маңыздылығын растады.

**Қорытынды.** Зерттеу нәтижелері түбегейлі фенотиптеу мен экзомдық секвенирлеудің сирек кездесетін неврологиялық ауруларды диагностикалаудағы маңыздылығын көрсетеді. Бұл әдістерді клиникалық тәжірибеге енгізу диагностиканың дәлдігін жақсарттады және патологиялардың молекулалық механизмдерін айқындауға мүмкіндік туғызады, әсіресе молекулалық-генетикалық зерттеулерге қолжетімділігі шектеулі аймақтарда. Зерттеу сирек кездесетін неврологиялық аурулардың молекулалық негіздері жөнінде түсініктерді арттырып, жаһандық геномикаға үлесін қосады.

**Түйінді сөздер:** эпилепсиялық энцефалопатиялар, нейродегенеративті аурулар, кешенді неврологиялық фенотиптер, экзомдық секвенирлеу, бірнуклеотидті варианттар, терең фенотиптеу.

#### **Для цитирования / For citation / Дәйек сөз үшін:**

Ерходжаева Н.Х., Жаркинбекова Н.А., Ажаев С.А., Рустемова С.А., Сайфуллаева Л.К., Рашидов Э.Б., Сандыбаева А.Г., Кайыржанов Р.Б. Молекулярно-генетические причины эпилептических энцефалопатий, нейродегенеративных заболеваний и комплексных неврологических фенотипов у детей в Туркестанском регионе // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (6). С. 94-105. doi 10.34689/SH.2024.26.6.012

Yerkhojayeva N.H., Zharkinbekova N.A., Azhayev S.A., Rustemova S.A., Saifullaeva L.K., Rashidov E.B., Sandybayeva A.G., Kaiyrzhanov R.B. Investigation of molecular genetic causes of epileptic encephalopathies, neurodegenerative diseases and complex neurological phenotypes in children in the Turkestan region // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (6), pp. 94-105. doi 10.34689/SH.2024.26.6.012

Ерходжаева Н.Х., Жаркинбекова Н.А., Ажаев С.А., Рустемова С.А., Сайфуллаева Л.К., Рашидов Э.Б., Сандыбаева А.Г., Кайыржанов Р.Б. Түркістан аймағындағы балаларда эпилептикалық энцефалопатиялардың, нейродегенеративті аурулардың және комплексті неврологиялық фенотиптердің молекулалық-генетикалық себептерін зерттеу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (6). Б. 94-105. doi 10.34689/SH.2024.26.6.012

### Введение

Понятия «эпилептические энцефалопатии» (ЭЭ) и «нейродегенеративные заболевания» (НДЗ) у детей широко используются в медицинской литературе, тогда как термин «комплексные неврологические фенотипы» (КНФ) встречается редко, преимущественно в англоязычных источниках. КНФ включают расстройства нервной системы с тремя и более первичными нарушениями, каждое из которых определяет фенотипы аномального развития [2]. Например, гомозиготная мутация в гене *FDX2* может проявляться атрофией диска зрительного нерва, обратимой лейкоэнцефалопатией, митохондриальной миопатией и полинейропатией [16]. Взаимодействие компонентов таких нарушений приводит к отрицательному совокупному эффекту [2].

ЭЭ, НДЗ, КНФ относятся к орфанным неврологическим заболеваниям, социально-экономическое бремя которых очень велико в связи с тяжелым инвалидизирующим течением, неблагоприятным прогнозом и ранней детской смертностью [19].

Определение орфанных заболеваний варьируется в разных странах. В ЕС редкими считаются заболевания с частотой менее 5 случаев на 10 000 человек, что соответствует около 246 000 пациентов на нозологию и 27–36 миллионов пациентов (6–8% населения) при учете всех 8000 форм [15, 21]. В России порог выше — до 10 случаев на 100 000 человек. Перечень Минздрава РФ включает 273 нозологии, а общее число пациентов, по данным Медико-генетического научного центра, достигает 1,5 миллиона [4, 10].

В Казахстане орфанными считаются заболевания с частотой 1 случай на 10 000 человек [7], а перечень Минздрава включает 66 нозологий [5]. В 2020 году в «Электронном регистре диспансерных больных» зарегистрировано 13 863 ребенка с орфанными заболеваниями, из них 8 175 - с патологиями нервной системы [6]. Различия в показателях между странами связаны с доступностью высокоточной диагностики. По данным Orphanet, 71,9% орфанных заболеваний имеют генетическую природу, 69,9% проявляются в детском возрасте [21].

Что касается ЭЭ, НДЗ, КНФ, то они характеризуются рядом признаков, общих с наследственными патологиями: особенностями клинических проявлений, клиническим полиморфизмом и генетической гетерогенностью, что позволяет предположить роль наследственных факторов в их этиологии и патогенезе.

К особенностям клинической картины ЭЭ, НДЗ, КНФ относятся многообразие проявлений, которое заключается в сочетанных поражениях мозжечка, пирамидных путей, подкорковых ганглиев, нейроретинальных дегенераций, а также в их комплексе с эпилептическими синдромами, когнитивными и психическими дисфункциями. Так же, как и для наследственных болезней, для них присущи семейный характер заболевания, варьирующий возраст манифестации заболевания, прогрессирующая клиническая картина, хроническое и тяжелое течение,

которые приводят к инвалидизации с раннего детства и ранней смертности [1].

Клинический полиморфизм ЭЭ, НДЗ, КНФ проявляется разной степенью выраженности нарушений, т. е. полнотой и тяжестью патологического процесса (от изолированных моторных или психических до комплексных психомоторных), степенью инвалидизации, резистентностью к стандартным методам терапии.

Генетическая гетерогенность ЭЭ, НДЗ, КНФ обусловлена мутациями в разных локусах или вариациями в одном локусе. Например, синдром Драве (ЭЭ) в 80% случаев связан с мутацией в *SCN1A*, но также ассоциируется с изменениями в *STXBP1* и *GABRA1* [13].

Применение в повседневной врачебной практике только клинических и инструментальных методов диагностики, недостаточность генетической подготовки врачей, а также недоступность методов молекулярно-генетического тестирования, затрудняют выявление конкретных генетических дефектов, приводящих к ЭЭ, НДЗ и КНФ. Как правило, наследственные формы этих заболеваний скрываются под масками идиопатических эпилепсий, церебральных параличей и множественных стигм дизэмбриогенеза, что усложняет постановку точного диагноза, а следовательно, выбор эффективных методов лечения и профилактики [12].

Одним из доступных подходов к предварительной диагностике наследственных болезней является глубокое фенотипирование, т. е. точный и всесторонний анализ фенотипических отклонений, при котором наблюдаются и описываются отдельные компоненты фенотипа [23]. В целях осуществления объективного глубокого фенотипирования применяют «The Human Phenotype Ontology» (HPO, <https://hpo.jax.org>) - стандартизированный словарь клинически значимых фенотипов, аннотаций фенотипов, связанных с более чем 7000 орфанными заболеваниями. HPO интегрирован с информационно-справочными системами Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM, [www.omim.org](http://www.omim.org)) и Orphanet ([www.orpha.net](http://www.orpha.net)). Таким образом, глубокое фенотипирование на основе использования ресурсов HPO обладает огромным потенциалом для понимания всего клинического спектра и наследственной природы орфанных заболеваний. Глубокое фенотипирование - необходимый этап диагностики наследственной патологии - чем оно тщательнее осуществлено, тем эффективнее отбор для последующего молекулярно-генетического тестирования.

Один из методов секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, или NGS) - экзомное секвенирование (ПЭС) дает возможность расшифровать одновременно структуру экзонов около 20 000 генов. Экзоны - кодирующие участки ДНК, составляя 1-2% от всего генома, чаще подвержены мутациям с патогенными эффектами. В современной литературе в качестве замены термина «мутации» применяют термины «варианты нуклеотидной последовательности» и «варианты числа копий» [24]. Поскольку 85% всех вариантов нуклеотидных

последовательностей, приводящих к заболеваниям, расположены именно в экзонах, то это делает ПЭС экономически эффективной альтернативой более дорогостоящему полногеномному секвенированию [13].

Роли генетических факторов в развитии изучаемых нами групп заболеваний посвящены ряд исследований. Т.В. Кожановой с соавт. [8] показана диагностическая эффективность методов секвенирования при исследовании 52 пациентов с эпилепсиями с задержкой психоречевого развития - мутации в генах выявлены в 57,7% случаев. Авторами не был запланирован дизайн клинического исследования и не проводилось глубокое фенотипирование в соответствии с НРО, что, по нашему мнению, необходимо для оптимизации долабораторного отбора пациентов.

В исследовании *Lindy A. S. et al.* [18] метод NGS с мультигенной панелью для 70 генов применен на выборке из 8565 пациентов с эпилепсией и нарушениями нервно-психического развития, выявив наследственную патологию у 15,4% случаев. Низкую эффективность панельного секвенирования можно объяснить отсутствием долабораторного отбора с использованием глубокого фенотипирования и метода экзомного секвенирования.

В работе *Мишиной И.А.*, 2020 г. [11] проведен клинично-генетический анализ пациентов с направляющим диагнозом «эпилепсия». В результате исследования методом ПЭС у 352 пациентов подтверждена наследственная природа их патологии. Среди них диагностированы исследуемые нами болезни (ЭЭ, НДЗ), а также 5 групп заболеваний, которые в литературных источниках объединяются в КНФ [2]. Причем у 118 пациентов с ЭЭ выявлены 20 генетических вариантов. Не обнаружив у этих пациентов специфического симптомокомплекса, характерного для определенного генетического варианта ЭЭ, автор делает вывод о необходимости полноэкзомного секвенирования как оптимального метода точной диагностики ЭЭ. Используемый автором подход - поиск уникальных проявлений генетических вариантов ЭЭ - содержит в себе элементы метода глубокого фенотипирования. Однако, исследователи применили этот метод не для долабораторного отбора, а для дифференциальной диагностики установленных генетических вариантов ЭЭ.

Проблема недиагностированных неврологических заболеваний в Казахстане остается актуальной. Сложные состояния часто воспринимаются как множество сопутствующих диагнозов, вместо распознавания их как единого синдрома, что приводит к неточной диагностике, неэффективному лечению и росту расходов на здравоохранение. Молекулярно-генетические исследования ЭЭ, НДЗ, КНФ и других орфанных заболеваний в РК до сих пор не проводились, а регион недостаточно представлен в геномных исследованиях [17].

Настоящая работа выполнена в рамках проекта Генетического консорциума по редким детским неврологическим заболеваниям в странах Центральной Азии и Закавказья (CAT-RPND, <https://www.cat-genomics.com/>). Участие в данном проекте

предоставило семьям с ЭЭ, НДЗ, КНФ доступ к молекулярной диагностике методом экзомного секвенирования на безвозмездной основе [17].

**Целью** настоящей работы является глубокое фенотипирование пациентов с ЭЭ, НДЗ, КНФ и выявление молекулярно-генетических причин их путем экзомного секвенирования среди детей Туркестанского региона для повышения точности диагностики.

#### **Материалы и методы**

**Дизайн исследования:** многоцентровое, кросс-секционное. Исследование проводилось в период с 10.06.2023г по 20.12.2023г. В 11 лечебно-профилактических медицинских учреждениях Туркестанской области были обследованы 250 детей до 18 лет, представленные детскими неврологами как труднодиагностируемые неврологические нарушения. Обследование включало сбор анамнеза, жалоб, наследственного анамнеза, физикальный и неврологический осмотр, а также анализ данных МРТ, КТ и ЭЭГ, описание признаков. В последующем из этой группы с учетом общих признаков наследственных болезней [1] и нижеследующих критериев включения и исключения формировалась окончательная выборка (n=79) с предположительно наследственной патологией. Критериями включения явились неврологические нарушения в разных сочетаниях следующих фенотипических отклонений: поражения мозжечка, пирамидных путей и подкорковых ганглиев, нейроретинальные дегенерации, множественные пороки развития, эпилептические синдромы, когнитивные и психические дисфункции. Критериями исключения являлись подтвержденная симптоматическая эпилепсия, изолированная эпилепсия, нейромышечные заболевания.

Для достижения цели применялись клинично-генеалогический, молекулярно-генетический и статистические методы. Клинично-генеалогический анализ включал сбор анамнеза и клинично-неврологическое обследование с глубоким фенотипированием, а также, составление и анализ родословной пробанда для определения наследственной природы заболевания. Глубокое фенотипирование проводилось с использованием базы данных НРО и ее инструмента Phenomizer, что позволило разделить пациентов на 3 группы: ЭЭ, НДЗ и КНФ. Оценка уровня нарушений моторных функций проводилась по шкале GMFCS [22], а степень умственной отсталости – согласно диагностическим критериям Протокола МЗ РК диагностики и лечения умственной отсталости от 05.10.2017г.

Молекулярно-генетическая диагностика осуществлялась методом экзомного секвенирования в лаборатории 3billion (г. Сеул, Южная Корея) для выявления однонуклеотидных вариантов (SNV), т. е. изменений в ДНК на уровне одного основания или нуклеотида в последовательности генома. Материалом для исследования послужила периферическая кровь пациентов. Геномную ДНК выделяли по стандартному протоколу, захват экзома проводился с использованием xGen Exome Research Panel v2, дополненной панелью Human mtDNA xGen и xGen Custom Hyb Panel v1 Integrated DNA Technologies (США). Секвенирование

выполнено на приборе NovaSeq 6000 Illumina (США). Интерпретация нуклеотидных вариантов осуществлялась с использованием компьютерной программы Evidense, созданной лабораторией 3billion в соответствии с Руководством Американского колледжа медицинской генетики и геномики и Ассоциации молекулярной патологии [24]. При этом учитывались следующие их клинически значимые характеристики: патогенный; вероятно, патогенный; неопределенного значения.

Результаты глубокого фенотипирования пациента с установленными SNV и CNV сравнивались с клиническим спектром, описанным в базах данных OMIM, Orphanet. Такое реверсивное (обратное) фенотипирование позволяет подтвердить или отвергнуть выявленные SNV / CNV как молекулярно-генетическую причину данного заболевания. Оценка вариантов неопределенного значения как причин заболевания проводилась путем коллегиального обсуждения в составе неврологов и нейрогенетиков.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 29.0.1.0. Произведен частотный анализ - расчет описательных статистик для дискретных данных (средние величины - среднее арифметическое, относительные величины - интенсивный показатель). При этом номинальные качественные данные преобразованы в порядковые числовые.

Структура и методы исследования были одобрены этическим комитетом Международного казахско-турецкого университета имени Х. А. Ясави, г. Туркестан, протокол № 16, от 08 июня 2023 г.

### Результаты

В итоге обследования 250 детей с труднодиагностируемыми неврологическими нарушениями на основе критериев включения и исключения отобраны 79 детей предположительно с ЭЭ, НДЗ и КНФ. В отобранной группе 47 пациентов (59,5%) составили мальчики, 32 (40,5%) – девочки, средний возраст которых был равен 7,6 ± 4,7 года. При этом 54 пациента (68,4%) имели диагноз «церебральный паралич», тогда как оставшиеся 25 пациентов (31,6%) - различные заболевания с множеством сопутствующих диагнозов. В соответствии с результатами клиничко-неврологического обследования с глубоким фенотипированием и использованием Phenomizer-a в исследуемой выборке 12 (15,2%) детей составили группу с ЭЭ, 39 (49,4%) - с НДЗ, 28 (35,4%) – с КНФ. Количество компонентов фенотипа у отдельных индивидов в исследуемой выборке в соответствии с НРО варьировало от 2 до 33. Среди них наиболее часто встречающимися были следующие: судорожный синдром – у 54 (68,3%), стигмы дисэмбриогенеза (малые аномалии развития) - у 48 (60,7 %) пробандов. Пробанды были распределены на пять групп как по уровням развития крупных моторных функций по шкале GMFCS, так и по степени умственной отсталости (диаграммы 1 и 2 соответственно).

По итогам экзомного секвенирования в исследуемой группе из 79 пациентов у 41 (51,9%) выявлены геномные вариации, в том числе SNV - у 36 (87,8%), вариации числа копий (CNV) - у 5 (12,2%). Средний возраст пациентов с выявленными геномными вариациями составил 7,5 ± 3,9

года. Распределение по полу составило: 21 девочка и 20 мальчиков. Причем, среди пациентов с диагнозом «церебральный паралич» геномные вариации выявлены у 27 из 54 пробандов (50,0%), а в группе с другими заболеваниями с множественными сопутствующими диагнозами – у из 25 (56,0%). У детей с ЭЭ обнаружены SNV/CNV у 8 из 12 (66,7%); с НДЗ – у 19 из 39 (48,7%); с КНФ - у 14 из 28 (50,0%). По результатам обратного фенотипирования из 4 пациентов, изначально отнесенных к группе ЭЭ, у одного оказалось CNV, у трех – SNV, ассоциированные с НДЗ, а в группах НДЗ и КНФ - по 2 вариаций числа копий. Таким образом, SNV у 36 пациентов в исследуемых группах распределились следующим образом: в группе с ЭЭ - 4 (11,1 %), НДЗ – 19 (52,8 %), КНФ – 13 (36,1 %). В соответствии с классификацией ACMG, однонуклеотидные варианты интерпретировались следующим образом: патогенные – 16 (44,4%), вероятно патогенные – 11 (30,6%), варианты неопределенного значения (VUS) – 9 (25,0%). Обратное фенотипирование подтвердило соответствие фенотипов пациентов клиническим данным из OMIM и Orphanet, что в сочетании с коллегиальным обсуждением, позволило оценить выявленные геномные вариации как причинные.

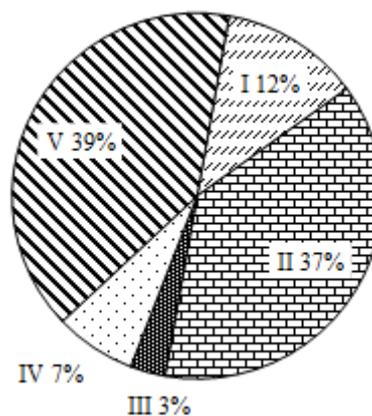


Диаграмма 1. Распределение пробандов по шкале GMFCS. (Diagram 1: Distribution of probands according to GMFCS scale).

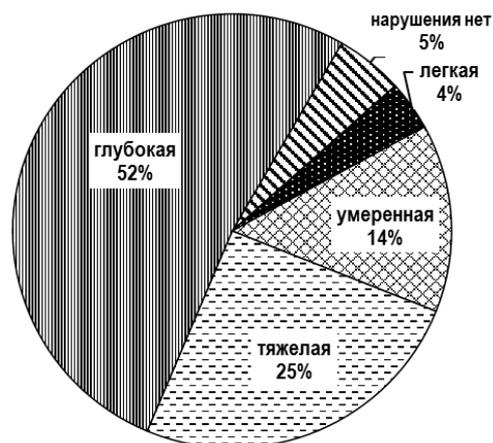


Диаграмма 2. Распределение пробандов по степени умственной отсталости / Diagram 2: Distribution of probands by degree of intellectual disability

Выявленные SNV у пациентов с ЭЭ относились к миссенс-, нонсенс- мутациям и мутациям со сдвигом рамки считывания и были ассоциированы с каналопатиями (Таблица 1).

Таблица 1.

## Клинико-генетическая характеристика выявленных геномных вариаций.

(Table 1. Clinical and Genetic Characteristics of Identified Genomic Variations).

Пациент	Возраст	Пол	GMFCS	Умственная отсталость	Судорожный синдром	SNV / CNV	Тип мутации	Ассоциированный фенотип (OMIM / Orphanet)	Характеристика SNV по ACMG
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>Эпилептические энцефалопатии</b>									
1	7	Жен	II	Умеренная	Есть	KCNQ2	Нонсенс (stop-gained)	Developmental and epileptic encephalopathy 7	Вероятно патогенный
2	3	Жен	V	Глубокая	Есть	SCN8A	Миссенс	Developmental and epileptic encephalopathy 13	<i>Вариант неопределенно го значения (VUS)</i>
3	10	Жен	II	Глубокая	Есть	CDKL5	Сдвиг рамки	Developmental and epileptic encephalopathy 2	Вероятно патогенный
4	3	Муж	II	Умеренная	Есть	SCN1A	Миссенс	Dravet syndrome	Вероятно патогенный
<b>Нейродегенеративные заболевания</b>									
5	10	Муж	I	Умеренная	Есть	KDM6B	Нонсенс (stop-gained)	Neurodevelopmental disorder with coarse facies and mild distal skeletal abnormalities	Вероятно патогенный
6	14	Жен	I	Умеренная	Есть	UBAP2L	Нонсенс (stop-gained)	Neurodevelopmental disorder with impaired language, behavioral abnormalities, and dysmorphic facies	Вероятно патогенный
7	5	Жен	II	Глубокая	Есть	TSC2	Нонсенс (stop-gained)	Tuberous sclerosis-2	Патогенный
8	10	Муж	IV	Тяжелая	Есть	FAR1	Миссенс	Cataracts, spastic paraparesis, and speech delay	Патогенный
9	5	Муж	I	Легкая	Есть	TSC1	Канонический сайт сплайсинга	Tuberous sclerosis-1	Патогенный
10	5	Муж	II	Умеренная	Есть	KLHL20	Миссенс	KLHL20-related disorder	Вероятно патогенный
11	4	Муж	V	Тяжелая	Есть	ANO3	Миссенс	Dystonia 24	Патогенный
12	3	Жен	V	Тяжелая	Нет	BRAT1	Сдвиг рамки	Neurodevelopmental disorder with cerebellar atrophy and with or without seizures	Вероятно патогенный
13	17	Жен	I	нет	Есть	TSC2	Сплайсинг	Tuberous sclerosis-2	VUS
14	14	Муж	III	Тяжелая	Есть	SCN1A	Миссенс	SCN1A-related disorder	VUS
15	5	Муж	V	Тяжелая	Нет	PRICKLE2	Интронный вариант	PRICKLE2-related neurodevelopmental disorder	VUS
16	6	Жен	V	Глубокая	Нет	SLC17A5	Миссенс	Salla disease	<i>Патогенный</i>
17	14	Жен	II	Легкая	Нет	MTHFS	Сдвиг рамки	Neurodevelopmental disorder with microcephaly, epilepsy, and hypomyelination	Вероятно патогенный
18	6	Жен	II	Глубокая	Есть	KCND2	Миссенс	KCND2-related neurodevelopmental disorder	Вероятно патогенный
19	7	Жен	V	Глубокая	Есть	FRA10AC1	Делеция	Neurodevelopmental disorder with growth retardation, dysmorphic facies, and corpus callosum abnormalities	Патогенный

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
20	12	Муж	II	Умеренная	Нет	LAMA1	Сдвиг рамки	Poretti-Boltshauser syndrome	Вероятно патогенный
21	6	Жен	V	Тяжелая	Есть	TRIO	Миссенс	Intellectual developmental disorder, autosomal dominant 44, with microcephaly	VUS
22	5	Муж	V	Глубокая	Есть	CUL4B/ GRIK2	Миссенс / миссенс	Intellectual developmental disorder, X-linked syndromic, Cabezas type / Intellectual developmental disorder, autosomal recessive 6	VUS/VUS
23	4	Жен	I	Тяжелая	Есть	DYRK1A	Сдвиг рамки	Intellectual developmental disorder, autosomal dominant 7	Патогенный
<b>Комплексные неврологические фенотипы</b>									
24	17	Жен	I	Тяжелая	Есть	3q29	Микроделеция	Chromosome 3q29 microdeletion syndrome	-
25	3	Жен	IV	Тяжелая	Есть	ARID1B	Сдвиг рамки	Coffin-Siris syndrome 1	Вероятно патогенный
26	10	Муж	II	Тяжелая	Нет	VPS13B	Нонсенс (stop-gained)	Cohen syndrome	Патогенный
27	13	Муж	II	Тяжелая	Нет	ITPR1	Миссенс	Gillespie syndrome	VUS
28	15	Жен	II	Умеренная	Есть	L2HGDH	Нонсенс (stop-gained)	L2-hydroxyglutaric aciduria	Патогенный
29	4	Муж	V	Глубокая	Нет	OCRL	Миссенс	Lowe syndrome	VUS
30	1	Жен	V	Глубокая	Нет	HRAS	Миссенс	Costello syndrome	Патогенный
31	5	Муж	II	Тяжелая	Нет	MKKS / IDS	Вариант усечения белка	Bardet-Biedl syndrome 6 / Mucopolysaccharidosis II	Патогенный/ Патогенный
32	5	Муж	V	Тяжелая	Есть	MTTL1	Митохондриальный вариант	Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes	Патогенный
33	8	Муж	II	Умеренная	Есть	FGFR2	Синонимный вариант	Crouzon syndrome	Патогенный
34	7	Жен	II	Тяжелая	Есть	KMT2D	Нонсенс (stop-gained)	Kabuki syndrome 1	Патогенный
35	6	Муж	II	Тяжелая	Нет	ARID1B	Сдвиг рамки	Coffin-Siris syndrome 1	Патогенный
36	11	Жен	IV	Тяжелая	Нет	WDFY3	Миссенс	Microcephaly 18, primary, autosomal dominant	VUS
37	9	Муж	I	Тяжелая	Есть	17p11.2	Делеция	Smith-Magenis syndrome	Патогенный
38	4	Жен	II	Тяжелая	Есть	17q12	Делеция	Chromosome 17q12 deletion syndrome	Патогенный
39	13	Муж	II	Умеренная	Есть	9p24.3p22.2	Дупликация	Связь с какими-либо специфическими синдромами не установлена.	Вероятно патогенный
40	6	Муж	II	Тяжелая	Нет	5p15.33p14	Делеция	Cri-du-chat syndrome	Патогенный
41	7	Жен	II	Глубокая	Есть	9p24.3p21.2	Дупликация	Trisomy 9p syndrome	Патогенный

В группе с НДЗ наряду со сдвигом рамки считывания, миссенс, нонсенс мутациями, были выявлены такие мутации как, канонический сайт сплайсинга, сплайсинг, интронный вариант. 12 из 19 пациентов (63,2%) этой группы оказались с нарушениями развития нервной системы (Developmental disorders), 3 пациента - с туберозным склерозом первого и второго типа. Причем, у пациента 22 с Developmental disorder были выявлены два SNV в генах CUL4B и GRIK2. У остальных пациентов были диагностированы катаракта, спастический парапарез и задержка речи, дистония 24, болезнь Салла, синдром Поретти-Большаузера. (Таблица 1).

В группе с КНФ выявленные SNV включали следующие типы мутаций: миссенс, нонсенс, сдвиг рамки считывания, варианты усечения белка, митохондриальный и синонимный варианты. Все SNV в данной группе ассоциированы с редкими синдромами: Коффина-Сириса 1, Козна, Гиллеспи, Лоу, Костелло, Барде-Бидля, Крузона, Кабуки 1, Смита-Магениса. У пациента 31 с синдромом Барде-Бидля выявлен также SNV, ассоциированный с мукополисахаридозом II типа. Кроме того, в этой группе выявлены пациенты с митохондриальным заболеванием и микроцефалией 18. Все CNV, отнесенные в группу КНФ по итогам обратного фенотипирования, включали: дупликации (удвоение участка хромосомы) - 9p24.3p21.2, 9p24.3p22.2; делеции (утрата участка хромосомы) - 3q29, 5p15.33p14.3, 17q12.

Подробная клинико-генетическая характеристика всех пациентов с молекулярно-генетическим диагнозом представлена в таблице 1.

### Обсуждение результатов

Результаты нашего исследования показывают высокую гетерогенность группы детей с труднодиагностируемыми неврологическими нарушениями. 68% из 79 детей составили пациенты с различными формами ранее установленного диагноза «церебральный паралич» и остальные 32% - другие заболевания, сопровождающиеся множественными сопутствующими состояниями, что подчеркивает сложности и возможные трудности в точности постановки диагноза. Проведенное глубокое фенотипирование с использованием инструмента Phenomizer позволило классифицировать этих пациентов на 3 группы: ЭЭ, НДЗ, КНФ. Наиболее частыми компонентами фенотипа в данных группах были судорожный синдром (68,3%), стигмы дисэмбриогенеза (60%) и 46,2% - тяжелые нарушения моторных функций (по шкале GMFCS IV и V уровни). Исследование когнитивных функций выявило преобладание тяжелой умственной отсталости (52%), что подтверждает высокий уровень инвалидизации. Таким образом, эти признаки, выявленные у пациентов путем глубокого фенотипирования на основе применения НПО, могут служить ориентиром для практического врача при предварительной диагностике на этапе долабораторного отбора.

Выявление геномных вариаций у 51,8% пациентов показывают высокую значимость генетических факторов в патогенезе труднодиагностируемых неврологических нарушений, что подтверждает необходимость включения экзомного секвенирования в

стандартные алгоритмы для диагностики таких заболеваний. По данным мировой литературы диагностическая эффективность экзомного секвенирования у пациентов с неврологическими фенотипами без избирательного характера составляет 25% [25]. Следовательно, использованное нами долабораторное глубокое фенотипирование повышает диагностическую эффективность экзомного секвенирования. Полученные данные о частоте наследственной компоненты в исследуемых группах согласуются с европейским регистром Orphanet [20].

Преобладание SNV среди выявленных геномных вариаций (87,8%) демонстрирует ведущую роль точечных мутаций в развитии этих заболеваний, в то время как CNV составляют меньшую, но все же существенную долю (12,2%) и характерны лишь для группы КНФ. Оценка SNV по классификации ACMG показала, что значительная доля вариантов (75,0%) относится к категории патогенных и вероятно патогенных, что служит подтверждением их причинной связи с фенотипами исследуемых пациентов [24]. Варианты с неопределенным значением (VUS), которые составили 25,0%, по-видимому, отражают пробелы в современном понимании редких генетических изменений и акцентируют необходимость дальнейших исследований для уточнения их роли. При этом их клиническая значимость регулярно пересматривается, поскольку лаборатория 3billion, проводившая экзомное секвенирование, периодически выполняет реанализ выявленных нуклеотидных вариантов с целью верификации их патогенности.

Обратное фенотипирование, дополненное коллегиальным обсуждением, сыграло вспомогательную роль в уточнении диагнозов и повышении точности интерпретации генетических результатов. Этот подход оказался особенно ценным в случаях, когда исходная клиническая гипотеза не совпадала с генетическими результатами, что позволило пересмотреть диагнозы ряда пациентов, в частности, изначально отнесенных к группе ЭЭ, у которых вариации были ассоциированы с НДЗ.

Выявленные мутации в группе пациентов с ЭЭ вызывают изменения структуры и функции белков ионных каналов. Эти изменения приводят к нарушению регуляции потока ионов через клеточные мембраны, что проявляется дисбалансом мембранного потенциала. В итоге повышается нейрональная возбудимость, следствием которой является гиперактивность нервных сетей и формирование эпилептической активности, характерной для данного заболевания. К примеру, у пациента 2 обнаружена миссенс-мутация в гене SCN8A, связанная с потенциал-зависимыми натриевыми каналами, которая оказывает прямое влияние на электрическую проводимость в нейронах. Этим объясняются тяжелые проявления заболевания у данного пациента, такие как фармакорезистентные судороги, глубокая умственная отсталость и значительная задержка моторного развития.

Обнаруженные в группе с НДЗ разнообразные типы геномных мутаций, включая канонические сплайсинг-сайты и интронные варианты, показывают сложность

молекулярных механизмов, которые в конечном итоге приводят к повреждению или гибели нейронов. Разнообразие диагнозов в этой группе отражает широкий спектр фенотипов, ассоциированных с этими мутациями, что указывает на неоднородность патогенетических механизмов и их влияние на клинические проявления. Наличие у пациента 22 одновременно двух SNV в генах CUL4B (X-сцепленный рецессивный) и GRIK2 (аутосомно-рецессивный), связано с близкородственным браком родителей, что подтверждается проведенным генеалогическим анализом. К тому же у брата-близнеца выявлено редкое аутосомно-рецессивное заболевание – тирозинемия I типа. Тяжелое проявление заболевания у пробанда, по-видимому, связано с синергетическим эффектом действия этих генов, что приводит к усилению патогенеза.

Выявленные генетические изменения в группе с КНФ показывают широкий диапазон молекулярных механизмов, влияющих на структуру и функции белков, что лежит в основе развития редких синдромов. Разнообразие фенотипических компонентов и наличие малых аномалий развития в совокупности с результатами молекулярно-генетического тестирования позволило идентифицировать редкие наследственные синдромы. Одновременное выявление двух SNV (МККС – аутосомно-рецессивный, IDS – X-сцепленный) у пробанда 31 можно объяснить близкородственным браком родителей. Обнаруженная у пациента 39 дупликация в области 9p24.3p22.2 не ассоциирована с известными синдромами. Однако в литературе зарегистрированы случаи дупликаций, частично или полностью охватывающих данный геномный регион, фенотипически сходные с наблюдаемыми у нашего пациента [14]. Это делает данный случай интересным с точки зрения возможных новых ассоциаций между данной мутацией и клиническим фенотипом.

У 38 из 79 исследованных пробандов генетические отклонения не обнаружены. Это может быть связано с негенетической природой их заболеваний, наличием мутаций в интронах, а также крупных делеций и дупликаций, выявление которых требует применения технологий полногеномного секвенирования [20]. Ограничением данного исследования является невозможность таких анализов. Еще одним фактором, влияющим на полноту полученных данных, является неполное представительство «трио» (генетическое тестирование пробанда и его родителей). Это обусловлено лимитами финансирования, отсутствием контакта отцов с семьями, отказами родителей от тестирования и другими факторами."

Частота выявленных генетических дефектов в исследуемых группах подтверждает значимость клинического исследования методом глубокого фенотипирования на долабораторном этапе. Однако она также указывает на ограниченность исключительно клинических подходов к диагностике. Это свидетельствует о необходимости комплексного клиничко-генетического подхода, обеспечивающего более точную и своевременную диагностику редких неврологических заболеваний.

## Выводы

Наше исследование выявило высокое генетическое разнообразие у детей с труднодиагностируемыми неврологическими нарушениями, подтвердив значительную роль генетических факторов. Глубокое фенотипирование на долабораторном этапе повысило эффективность экзомного секвенирования и способствовало постановке точного диагноза, особенно в сложных клинических случаях. Преобладание SNV над CNV подчеркивает значимость точечных мутаций в данной выборке, а высокий процент патогенных и вероятно патогенных вариантов подтверждает их причинную связь с фенотипами пробандов. Результаты исследования указывают на важность внедрения глубокого фенотипирования и экзомного секвенирования в стандартные протоколы диагностики редких неврологических заболеваний в регионах с ограниченным доступом к молекулярной диагностике. Исследование, проведенное в малоизученном регионе, вносит важный вклад в развитие глобальной геномики.

**Финансирование:** Данное исследование финансировалось научно-исследовательским грантом компании 3Billion Южной Кореи, на основе договора о научном сотрудничестве между Южно-Казахстанской Медицинской Академией и Институтом неврологии Университетского колледжа Лондона (Institute of Neurology UCL) в рамках проекта Генетического консорциума по редким детским неврологическим заболеваниям в странах Центральной Азии и Закавказья (CAT-RPND, <https://www.cat-genomics.com/>).

**Конфликт интересов:** Все авторы ознакомлены с содержанием статьи и не имеют конфликта интересов.

**Вклад авторов:** Ерходжаева Н.Х. – литературный обзор, сбор данных, статистический анализ, написание черновика, описательная часть, переписка с редакцией журнала.

Ажаев С.А. – литературный обзор, статистическая обработка, написание черновика, описательная часть, утверждение итоговой версии.

Жаркинбекова Н.А., Кайыржанов Р.Б. – научное руководство, внесение замечаний в черновик, утверждение итоговой версии.

Рустемова С.А., Сайфуллаева Л.К., Рашидов Э.Б., Сандьбаева А.Г. – сбор данных, формальный анализ.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

**Сведения о публикации:** Данный материал не был опубликован в других изданиях и не находится на рассмотрении в других издательствах.

## Литература:

1. Бочков Н.П., Смирнихина С.А. Клиническая генетика, 4-е издание. — М.: Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2020. 79–84 с.
2. Жигорева М.В., Левченко И.Ю. Дети с комплексными нарушениями развития: Диагностика и сопровождение. — М.: Изд-во Национальный книжный центр, 2016. - 208 с
3. Жукова А.А., Минец М.Л. Биометрия: пособие. В трех частях. Часть 3. Корреляция и регрессия. Минск: БГУ. 2021, 103 с.
4. Журавлева М.В., Лебедева А.Ю. Организация

лекарственного обеспечения пациентов с редкими заболеваниями в г. Москве, на примере легочной артериальной гипертензии. Медицинский совет 2018. 16, С. 24–31.

5. Информационно-правовая система нормативных правовых актов Республики Казахстан «Әділет», <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021479#z65>, “Об утверждении перечня орфанных заболеваний и лекарственных средств для их лечения (орфанных) от 20 октября 2020 года”. Дата обращения на сайт 02.04.2024.

6. Информационная система РК “Электронный регистр диспансерных больных”, <https://www.eisz.kz>. Дата обращения на сайт 12.03.2024.

7. Казахстанский фармацевтический вестник, “Орфанные заболевания в Казахстане”. [https://pharmnews.kz.com/ru/article/orfannye-zabolevaniya-v-kazahstane\\_17938](https://pharmnews.kz.com/ru/article/orfannye-zabolevaniya-v-kazahstane_17938) Дата обращения на сайт 10.03.2024.

8. 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

9. Куликова С.Л., Лихачев С.А., Зайцев И.И., Талабаев М.В., Козырева И.В. Эпилептические энцефалопатии при моногенных эпилепсиях у детей: современное состояние проблемы. Актуальные проблемы неврологии в Беларуси. 2018 № 1, С.37–41.

10. Министерство здравоохранения Российской Федерации, <https://minzdrav.gov.ru/documents/9731-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>. Дата обращения на сайт 20.02.2024.

11. Мишина И.А. Клинико-генетический анализ моногенных вариантов ранних эпилептических энцефалопатий: дис. ... канд. мед. наук. 2020

12. Пак Л.А., Кузнецова Л.М., Фисенко А.П., Найдено А.В. Генетически детерминированные болезни у детей в структуре детского церебрального паралича. Российский педиатрический журнал. 2018. № 21, С.324–330.

13. Суспицын Е.Н., Тюрин В.И., Имянитов Е.Н., Соколенко А.П. Полноэкзомное секвенирование: принципы и диагностические возможности. Педиатр. 2016. № 4. 142–146 с.

14. Sapkova Z, Sapkova P, Srovnal J, Adamova K, Prochazka M, Hajduch M. Duplication of 9p24.3 in three unrelated patients and their phenotypes, considering affected genes, and similar recurrent variants. *Mol Genet Genomic Med.* 2021 Mar. 9(3):e1592. doi: 10.1002/mgg3.1592. Epub 2021 Jan 17.

15. European Commission, [https://health.ec.europa.eu/european-reference-networks/rare-diseases\\_en](https://health.ec.europa.eu/european-reference-networks/rare-diseases_en). Дата обращения на сайт 04.11.2023.

16. Gurgel-Giannetti J., Lynch D.S., Paiva A.R.B., Lucato L.T., Yamamoto G., Thomsen C., Basu S., Freua F., et al. novel complex neurological phenotype due to a homozygous mutation in FDX2. *Brain.* 2018 Aug 1.141(8):2289-2298. DOI: 10.1093/brain/awy172

17. Kaiyrzhanov R., Zharkinbekova N., Guliyeva U.,

Ganieva M., Tavadyan Z., Gachechiladze T., Salayev K., Guliyeva S., Isayan M., Kekenadze M., et al. Elucidating the genomic basis of rare pediatric neurological diseases in Central Asia and Transcaucasia. *Nat Genet.* 2024 Nov 22. doi: 10.1038/s41588-024-02016-x.

18. Lindy A.S., Stosser M.B., Butler E. et al. Diagnostic outcomes for genetic testing of 70 genes in 8565 patients with epilepsy and neurodevelopmental disorders. *Epilepsia.* 2018. 59:1062–1071. DOI: 10.1111/epi.14074

19. Makarova E.V., Krysanov I.S., Vasilyeva T.P., Vasiliev M.D., Zinchenko R.A. Evaluation of orphan diseases global burden. *European Journal of Translational Myology.* 2021 № 2, P. 1-8. DOI: 10.4081/ejtm.2021.9610.

20. Nisar H., Wajid B., Shahid S., Anwar F., Wajid I., Khatoon A., Sattar M.U., Sadaf S. Whole-genome sequencing as a first-tier diagnostic framework for rare genetic diseases. *Experimental Biology and Medicine* 2021 № 246. P. 2610–2617. DOI: 10.1177/15353702211040046.

21. Nguengang Wakap S., Lambert D.M., Olry A., Rodwell C., Gueydan C., Lanneau V., Murphy D., Le Cam Y, Rath A. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *European Journal of Human Genetics.* 2020. № 28. P. 165–173. DOI: 10.1038/s41431-019-0508-0.

22. Palisano G.R., Rosenbaum P., Walter S., Russell D., Galuppi B. Development and reliability of a system, to classify gross motor function in children with cerebral palsy, *Developmental Medicine & Child Neurology.* 1997. № 39-4. P. 213-283

23. Robinson P.N. Deep phenotyping for precision medicine. *Human Mutation.* 2012 № 5, P. 777–780. DOI: 10.1002/humu.22080.

24. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., Grody W.W., Hegde M., Lyon E., Spector E., Voelkerding K., Rehm H.L. 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. *Genetics in medicine.* 2015 № 17-5, P. 405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

25. 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>.

### References: [1-13]

1. Bochkov N.P., Smirnihina S.A. *Klinicheskaya genetika, 4-e izdanie* [textbook Clinical genetics, 4<sup>th</sup> edition] Moscow: GEOTAR-Media, 2023. pp. 79–84. [in Russian]

2. Zhigoreva M.V., Levchenko I.Ju. *Deti s kompleksnymi narusheniyami razvitiya: Diagnostika i soprovozhdenie* [Children with Complex Developmental Disabilities: Diagnosis and Support] — M.: Nacional'nyj knizhnyj centr, 2016. - P. 208. [in Russian]

3. Zhukova A.A., Minec M.L. *Biometry: Manual. In three parts. Part 3. Correlation and regression.* Minsk: BGU. 2021, P. 103. [in Russian]

4. Zhuravleva MV, Lebedeva AY. Organizatsiya lekarstvennogo obespecheniya patsientov s redkimi zabolevaniyami v g. Moskve, na primere legochnoi arterial'noi gipertenzii. [Organization of pharmacological

support of patients with rare diseases in Moscow as exemplified by pulmonary arterial hypertension]. *Meditsinskiy sovet [Medical Council]*. 2018. (16):24-31. [in Russian]

5. *Informatsionno-pravovaya sistema normativnykh pravovykh aktov Respubliki Kazakhstan «Adilet»* [Legal information system of Regulatory Legal Acts of the Republic of Kazakhstan «Әділет»], <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021479#z65>, "On the approval of the list of orphan diseases and medicines for their treatment (orphan diseases) of 20 October 2020". (accessed 02.04.2024). [in Russian]

6. *Informatsionnaya sistema RK "Elektronnyi registr dispansernykh bol'nykh"*, <https://www.eisz.kz> [Information system of RK "Electronic register of dispensary patients"], <https://www.eisz.kz>. (Accessed 12.03.2024). [in Russian]

7. *Kazakhstanskii farmatsevticheskii vestnik, "Orfannye zabolovaniya v Kazakhstane"* [Kazakhstan Pharmaceutical Bulletin, "Orphan diseases in Kazakhstan"]. [https://pharmnews.kz.com/ru/article/orfannye-zabolovaniya-v-kazakhstane\\_17938](https://pharmnews.kz.com/ru/article/orfannye-zabolovaniya-v-kazakhstane_17938). (Accessed 10.03.2024). [in Russian]

8. Kozhanova T.V., Zhilina S.S., Mescheryakova T.I., Osipova K.V., Ayzayan S.O., Prityko A.G. Effektivnost' ekzomnogo sekvenirovaniya v diagnostike epilepsii u detei. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoyaniya*. [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 Russian]

9. Kulikova S.L., Likhachev S.A., Zaitsev I.I., Talabayev M.V., Kozyreva I.V. *Epilepticheskie entsefalopatii*

pri monogennykh epilepsiyakh u detei: sovremennoe sostoyanie problemy [Epileptic encephalopathy in monogenic epilepsies in children: the current state of the problem]. *Aktual'nye problemy nevrologii v Belarusi* [Current issues of neurology in Belarus] *Meditsinskie novosti*. 2018. N1. P. 36–40. [in Russian]

10. Ministerstvo zdavookhraneniya Rossiiskoi Federatsii [Ministry of Health of the Russian Federation], <https://minzdrav.gov.ru/documents/9731-perechen-redkih-orfannyh-zabolovaniy>. (Accessed 20.02.2024).

11. Mishina I. A. *Kliniko-geneticheskii analiz monogennykh variantov rannikh epilepticheskikh entsefalopatii*: dis. ... kand. med. nauk. [Clinical and genetic analysis of monogenic variants of developmental and epileptic encephalopathies: Dissertation of the candidate of medical sciences], 2020. [in Russian]

12. Pak L.A., Kuzenkova L.M., fisenko A.P., Naidenko A.V. Geneticheski determinirovannye bolezni u detei v strukture detskogo tserebral'nogo paralicha [Genetically determined diseases in the structure of cerebral palsy in children]. *Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal* [Russian Pediatric Journal]. 2018; 21(6): 324-330. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-6-324-330>. [in Russian]

13. Suspitsin E.N., Tyurin V.I., Imyanitov E.N., Sokolenko A.P. Polnoekzomnoe sekvenirovanie: printsipy i diagnosticheskie vozmozhnosti [Whole exome sequencing: principles and diagnostic capabilities]. *Pediatr [Pediatrician]* (St Petersburg), 2016;7(4):142-146 [in Russian].

#### Информация об авторах:

**Жаркинбекова Назира Асановна** - к.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии, психиатрии, реабилитологии и нейрохирургии Южно-Казахстанской медицинской академии. Главный внештатный невролог УЗ Туркестанской области. Почтовый адрес: 160019 г. Шымкент, пл. Аль-Фараби, 1, E-mail: nazirazhar@mail.ru, Телефон: +7 (775) 213 5887.

**Каиржанов Рауан Багданович** - MD, PhD, клинический научный сотрудник, Отделение нервно-мышечных заболеваний, Институт неврологии UCL. Почтовый адрес: Лондон WC1N 3BG, Великобритания, E-mail: r.kaiyrzhanov@gmail.com, Телефон: +7 (705) 755 1405.

**Ажаев Совет Ажаевич** - к.м.н., доцент, профессор Международного Казахско-Турецкого Университета им. Х.А. Ясави. Почтовый адрес: 161200, Туркестан, ул. Б. Саттарханова 29, E-mail: sovet.azhayevev@ayu.edu.kz, Телефон: +7 707 122 3959.

**Рустемова Сандугаш Абдуллавна** - к.м.н., зам.гл.врача КДЦ МКТУ имени Х.А.Ясави. Почтовый адрес: 161200, Туркестан, ул. Б. Саттарханова 29, E-mail: sandugash.rustemova@ayu.edu.kz; Телефон: +7 701 734 7743

**Сайфуллаева Лалахан Кудратуллақызы** - врач невролог, Реабилитационный центр Камкорлык. Почтовый адрес: 161200, Туркестан, ул. 160-й квартал, 6, E-mail: azari\_91@mail.ru, Телефон: +7 705 849 8855.

**Рашидов Эляр Бахтиярович** – врач невролог, Учреждение «Больница Акмарал». Почтовый адрес: 161200, Туркестан, ул. Г. Муратбаева 24, E-mail: elyar\_1990@mail.ru, Телефон: +7 702 182 9084.

**Сандыбаева Айгуль Галымжановна** - врач невролог, Туркестанская городская поликлиника. Почтовый адрес: 161200, Туркестан, ул. 160-й квартал, 6, E-mail: aigulya\_90\_25@mail.ru, Телефон: +7 701 690 6890.

#### Автор корреспонденции:

**Ерходжаева Нигара Халмахамметовна** – PhD докторант третьего года обучения по специальности «Медицина», Международный Казахско-Турецкий Университет им. Х.А. Ясави, детский невропатолог КДЦ МКТУ им.Х.А.Ясави.

**Почтовый адрес:** 161200, Туркестан, ул. Б. Саттарханова 29,

**E-mail:** nigara.erkhodzhaeva@ayu.edu.kz

**Телефон:** +7 (702) 882 04 00.