

УДК 575:612.825

© В. М. Помогайбо, О. І. Березан, А. В. Петрушов, 2022

orcid.org/0000-0002-9828-2565

orcid.org/0000-0002-4959-3594

orcid.org/0000-0002-1269-2978

<https://doi.org/10.33989/2226-4078.2022.2.265503>

ПОМОГАЙБО Валентин Михайлович

кандидат біологічних наук, професор-консультант кафедри спеціальної освіти і соціальної роботи Полтавського національного педагогічного університету імені В. Г. Короленка

БЕРЕЗАН Олексій Іванович

кандидат медичних наук, доцент кафедри спеціальної освіти і соціальної роботи Полтавського національного педагогічного університету імені В. Г. Короленка

ПЕТРУШОВ Андрій Васильович

кандидат медичних наук, доцент кафедри спеціальної освіти і соціальної роботи Полтавського національного педагогічного університету імені В. Г. Короленка

ГЕНЕТИКА ЕПІЛЕПСІЇ

Епілепсія – це група хворобливих станів, спричинених порушеннями функцій головного мозку, які характеризуються стійкою схильністю до епілептичних нападів, а також нейробіологічними, когнітивними, психологічними і соціальними наслідками. Нині загальна поширеність епілепсії серед населення світу становить 0,88% і варіює в межах від 0,64% в розвинених країнах до 1,00% у решті країн. Поширеність епілепсії серед чоловіків децю вища, ніж серед жінок, а успадковуваність варіює в межах 25-70%. За сучасною класифікацією епілепсія включає чотири основні форми: фокальна епілепсія, генералізована епілепсія, комбінована фокальна та генералізована епілепсія та невизначена епілепсія. Найпоширенішою формою епілепсії є фокальна епілепсія, яка складає 60% усіх епілепсій. Нині описано 14 генів, пов'язаних із розвитком епілепсії, функції яких порушені наявністю однонуклеотидних поліморфізмів (ОНПів). Ці ОНПи можуть бути розташовані не лише в кодуючих ділянках генів (екзонах) чи регулюючих ділянках (наприклад, промоторі), а й в їхніх некодуючих ділянках (інтронах), а також у міжгенних ділянках ДНК недалеко від конкретного гена. Подальші дослідження генетики епілепсії мають бути спрямовані на розробку нових аналітичних підходів, які допоможуть розкрити невідомі молекулярно-генетичні

механізми цієї групи розладів. Прогрес у генетиці епілепсії матиме позитивний вплив на клінічну практику.

Ключові слова: епілепсія, успадкованість, фокальна епілепсія, генералізована епілепсія, комбінована фокальна та генералізована епілепсія, невизначена епілепсія, гени, однонуклеотидні поліморфізми.

Постановка проблеми. Епілепсія – це група хворобливих станів, спричинених порушеннями функцій головного мозку, які характеризуються стійкою схильністю до епілептичних нападів, а також нейробіологічними, когнітивними, психологічними і соціальними наслідками. Нині загальна поширеність епілепсії серед населення світу становить 0,88% і варіює в межах від 0,64% в розвинених країнах до 1,00% у решті країн. Поширеність епілепсії серед чоловіків дещо вища, ніж серед жінок. Це можна пояснити різною наявністю найбільш поширених зовнішніх чинників ризику та приховуванням цього стану у жінок з соціокультурних причин. (Fiest et al., 2017; Song et al., 2021).

Численні спостереження та дослідження свідчать, що епілепсія характеризується значною спадковою схильністю. За результатами дослідження близнят показник успадкованості епілепсії значно варіює в межах 25-70%, що залежить від використаних критеріїв діагностики, методів дослідження, розміру та походження вибірок (Speed et al., 2014).

Ця публікація продовжує нашу серію оглядів із генетики ментальних і поведінкових розладів людини (Помогайбо та ін., 2018a, 2018, 2019a, 2019b, 2020a, 2020b, 2021a, 2021b, 2022).

Метою статті є теоретичний аналіз результатів сучасних досліджень генетичних механізмів епілепсії.

Аналіз основних досліджень та публікацій. За сучасною класифікацією епілепсія включає чотири основні форми: фокальна епілепсія, генералізована епілепсія, комбінована фокальна та генералізована епілепсія та невизначена епілепсія (Scheffer et al., 2017). Кожна із форм епілепсії може супроводжуватися нейроповедінковими та нейропсихіатричними симптомами, які раніше вважалися наслідком епілепсії. Кожна із форм епілепсії також може мати різні етіологічні причини: генетичні, структурні, інфекційні, метаболічні, імунні чи невідомі.

Найпоширенішою формою епілепсії є фокальна епілепсія, яка складає 60% усіх епілепсій. Вона може бути уніфокальною або мультифокальною, осередок якої обмежується окремою зоною однієї півкулі головного мозку. Напади фокальної епілепсії можуть бути без порушення свідомості, з порушенням свідомості, моторні, немоторні та з переходом у двобічний тоніко-клонічний напад. Показник успадкованості фокальної епілепсії становить близько 45%, що значно менше, ніж внесок чинників навколишнього середовища – 55%. Виявлено 2 гени, значуще пов'язані з фокальною епілепсією (див. таблицю 1). (PLAE, 2018; Perucca et al., 2020).

Генералізована епілепсія складає 15-20% усіх форм епілепсії. Вона, як правило, характеризується непритомністю, міоклонічними, атонічними, тонічними, тоніко-клонічними нападами та нормальним інтелектом. Її осередком є нейронні мережі обох півкуль головного мозку. Показник успадкованості генералізованої епілепсії становить 62%, який суттєво переважає показник успадкованості фокальної епілепсії. На умови навколишнього середовища, які можуть спровокувати розвиток генералізованої епілепсії, залишається лише 38%. Виявлено 10 генів, значуще пов'язаних із генералізованою епілепсією (див. таблицю 1). За допомогою мета-аналізу результатів досліджень загально-геномних асоціацій (ДЗГА; genome-wide association study, GWAS) було також ідентифіковано 5 генів, значуще пов'язаних із усіма формами епілепсії разом (PLAE, 2018; Perucca et al., 2020) (див. таблицю 1).

Комбінована епілепсія та епілепсія невідомої етіології разом складають 20-25% усіх випадків епілепсії.

Розвиток епілепсії спричинюється генами, функції яких порушені наявністю однонуклеотидних поліморфізмів (ОНПів), які можуть бути розташовані не лише в кодуючих (екзонах) або регулюючих ділянках (наприклад, промоторі) генів, а й в їхніх некодуючих ділянках (інтронах), а також у міжгенних ділянках ДНК недалеко від конкретного гена (The 1000 Genomes Project Consortium, 2015).

Таблиця 1

Значущі варіанти генів епілепсії

Гени	Локалізація	Однонуклеотидні поліморфізми	Джерела
Усі типи епілепсії разом			
<i>FANKL</i>	2p16.1	rs 4671319	ILAE, 2018
<i>SCN1A</i>	2q24.3	rs11890028	Song et al., 2021
<i>GRM3</i>	7q21.11	rs11978015	
<i>TNKS</i>	8p23.1	rs28634186	
<i>HEATR3</i>	16q12.1	rs4638568	ILAE, 2018
Генералізована епілепсія			
<i>FANKL</i>	2p16.1	rs1402398	ILAE, 2018
<i>SCN1A</i>	2q24.3	rs11890028	Song et al., 2021
<i>STAT4</i>	2q32.3	rs887696	ILAE, 2018
<i>GABRA2</i>	4p12	rs11943905	
<i>PCDH7</i>	4p15.1	rs1044352	
<i>KCNN2</i>	5q22.3	rs4596374	
<i>ATXN1</i>	6p22.3	rs68082256	
<i>STX1B</i>	16p11.2	rs1046276	
<i>PNPO</i>	17q21.32	rs 4794333	
<i>GRIK1</i>	21q22.11	rs 2833098	
Фокальна епілепсія			
<i>SCN1A</i>	2q24.3	rs2212656	ILAE, 2018
<i>NPRL2</i>	3p21.31	rs757929420	

Нижче подається детальна характеристика ключових варіантів генів, значуще причетних до розвитку епілепсії (GWAS Catalog, 2022; GeneCards, 2022; MalaCards, 2022). Стосовно епілепсії загалом це варіанти генів *SCN1A*, *GRM3* і *TNKS*.

Ген *SCN1A* розташований у довгому плечі 2-ої хромосоми (2q24.3) і кодує альфа-1-субодиницю потенціалкерovanого натрієвого каналу, який бере участь у генеруванні та поширенні сигналів дії у нейронах і м'язах. Попов'язаний з епілепсією варіант гена в одному з інтронів має ОНП rs11890028. Ген *SCN1A* причетний до понад 440 різноманітних захворювань, серед яких майже 120 різних видів і синдромів епілепсії, а також розлад аутистичного спектру, шизофренія, дефіцит уваги з

гіперактивністю, тривожність, панічний розлад, депресія, розлад особистості та інші.

Ген *GRM3* розташований у довгому плечі 7-ої хромосоми (7q21.11) і кодує глутаматний метаботропний рецептор 3, який відіграє ключову роль у нейротрансмісії та бере участь у більшості аспектів нормальних функцій головного мозку. У міжгенному регіоні ДНК поблизу промотора гена *GRM3* виявлено ОНП rs11978015, який порушує функції гена і сприяє розвитку епілепсії. Даний ген причетний також до понад 110 хвороб, половина з яких є онкохвороби і четверта частина – ментальні розлади, у тому числі залежність від наркотичних речовин.

Ген *TNKS* розташований у короткому плечі 8-ої хромосоми (8p23.1), потужно експресується в тканинах головного мозку і кодує ферменти, які беруть участь у регуляції передачі відповідних сигналів між нейронами. Він також модулює протеїн гена *TDP-43*, який відіграє провідну роль у розвитку бічного аміотрофного склерозу і лобно-скроневої дегенерації. Причетність гена *TNKS* до епілепсії спричинюється ОНПом rs28634186 у міжгенному регіоні поблизу кінця гена. Даний ген причетний також до понад 150 хвороб, серед яких із ментальних розладів лише дефіцит уваги з гіперактивністю і майже третину складають онкозахворювання.

Ключовими варіантами, значуще причетними до генералізованої епілепсії, є варіанти генів *FANK*, *SCN1A*, *STAT4*, *GABRA2*, *STX1B* і *PNPO*.

Ген *FANKL* розташований у короткому плечі 2-ої хромосоми (2p16.1) і кодує фермент трансферазу, який бере участь у відновленні пошкодженої ДНК. Порушення його функцій викликає ОНП rs1402398, який розташований у міжгенному регіоні поблизу гена. Ген *FANKL* також причетний до різноманітних захворювань м'язів, яких нараховується понад 1800.

Ген *SCN1A* (2q24.3) та його патогенний варіант, пов'язаний з епілепсією загалом, описані вище.

Ген *STAT4* розташований у довгому плечі 2-ої хромосоми (2q32.3) і кодує протеїн, який є одним із транскрипційних активаторів інших генів. Пов'язаний із генералізованою епілепсією варіант гена у сайті контролю швидкості власної

транскрипції має ОНП rs887696. Ген *STAT4* може бути причетний також до понад 420 хвороб, серед яких до 50 онкозахворювань та численні порушення імунної системи.

Ген *GABRA2* розташований у короткому плечі 4-ої хромосоми (4p12) і кодує альфа-2-субодиницю рецептора гамма-аміномасляної кислоти типу А (ГАМК-А), який є головним гальмівним нейротрансмітером у головному мозкові. Наявність ОНП rs11943905 в інтроні гена пов'язує його з генералізованою епілепсією. Ген *GABRA2* також може бути пов'язаний із понад 100 захворювань, серед яких 15 видів і синдромів епілепсії, понад 25 ментальних розладів, із яких понад 10 видів зловживання наркотичними речовинами, та численні онкозахворювання.

Ген *STX1B* розташований у короткому плечі 16-ої хромосоми (16p11.2) і кодує протеїн, який належить до групи протеїнів, що беруть участь у синаптичній передачі сигналів між нейронами. Пов'язаний із генералізованою епілепсією варіант перебуває під впливом ОНП rs1046276, який розташований у міжгенному регіоні поблизу гена. Ген *STX1B* також може бути причетний до понад 70 захворювань, зокрема до майже 20 видів та синдромів епілепсії, у тому числі фокальної.

Ген *PNPO* розташований у довгому плечі 17-ої хромосоми (17q21.32) і кодує фермент, який бере участь у синтезі вітаміну В₆, що необхідний для синтезу нейротрансмітерів. Наявність ОНП rs4794333 перед екзоном 1 гена пов'язує його з генералізованою епілепсією. Ген *PNPO* також може бути пов'язаний із 80 захворюваннями, майже 30 із яких – різні види та синдроми епілепсії, у тому числі фокальної.

З фокальною епілепсією пов'язані варіанти генів *SCN1A* та *NPRL2*.

Ген *SCN1A* (2q24.3) описаний вище у випадку, коли його патогенний варіант пов'язаний із генералізованою епілепсією. У даному випадку його причетність до фокальної епілепсії спричинена наявністю ОНП rs2212656 в інтроні гена.

Ген *NPRL2* розташований у короткому плечі 3-ої хромосоми (3p21.31) і кодує субодиницю 2 біохімічного регулятора активності ферменту, який бере ключову участь у процесі росту і поділу клітин залежно від їх енергетичного статусу на наявності амінокислот. Варіант гена *NPRL2* із синонімічним

ОНП rs757929420 в одному з екзонів вважається провідним чинником фокальної епілепсії. Ген *NPRL2* також може бути причетний до близько 50 інших захворювань, серед яких 20 онкохвороб.

Висновки та перспективи подальших розвідок. Упродовж останніх 15 років у галузі генетики епілепсії досягнуто значний прогрес, зумовлений розробкою новітніх технологій секвенування та обчислення, а також розвитком тісного міжнародного співробітництва (Epi4K Consort., 2012; Epi25 Collab., 2019; ILAE, 2018). Особливо значимим у цих досягненнях стало виявлення ролі нових рідкісних мутацій у патогенезі епілептичної енцефалопатії розвитку, яка довгий час вважалася набутою внаслідок пре-, пери- або постнатальних інсультів. Значного поглиблення зазнало розуміння генетичних основ двох поширених форм епілепсії – фокальної епілепсії та генералізованої епілепсії. Спадкова фокальна епілепсія, ймовірно, спричинюється переважно рідкісними варіантами з мінімальним внеском поширених варіантів, а генералізовану епілепсію визначають поширені варіанти.

Подальші дослідження генетики епілепсії мають бути спрямовані на розробку нових аналітичних підходів, які допоможуть розкрити невідомі молекулярно-генетичні механізми цієї групи розладів. Одним із таких підходів є технологія секвенування РНК окремої клітини, яка дозволяє досліджувати різні типи клітин, виявляти регуляторні зв'язки між генами та відстежувати траєкторії різних клітинних ліній у розвитку (Hwang et al., 2018). Застосування цієї технології до тканин мозку людей з епілепсією може пролити світло на перебіг патогенезу цієї хвороби

Прогрес у генетиці епілепсії матиме позитивний вплив на клінічну практику (Perucca, P., and Perucca, E., 2019). Виявлення патогенного варіанту в кандидатному гені епілепсії сприятиме визначенню прогнозу захворювання конкретного пацієнта та коригуванню його лікування. Це також забезпечить розробку та впровадження нових персоналізовано спрямованих методів лікування.

Список використаних джерел

- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика біполярного розладу. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018. Вип. 2 (147). С. 62–65. doi: 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-62-65.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Шизофренія: пошуки генетичних факторів ризику. *Психологія і особистість*. 2019а. № 1(15). С. 241–252. doi: 10.5281/zenodo.2560068.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика великого депресивного розладу. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019б. № 2 (149). С. 40–45. doi: 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-40-45.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика інтелектуальної недостатності. *Психологія і особистість*. 2020а. № 1(17). С. 212–223. doi: 10.33989/2226-4078.2020.1.195251.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика розладу загальної тривожності. *Психологія і особистість*. 2020б. № 2 (18). С. 280–291. doi: 10.33989/2226-4078.2020.2.211928.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика obsесивно-компульсивного розладу. *Психологія і особистість*. 2021а. № 1(19). С. 270-280. doi: 10.33989/2226-4078.2021.1.227328.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика фобічних розладів. *Психологія і особистість*. 2021б. № 2 (20). С. 245–256. doi: 10.33989/2226-4078.2021.2.239990.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика параноїдного розладу особистості. *Психологія і особистість*. 2022. № 1(21). С. 198–211. doi: 10.33989/2226-4078.2022.1.252067.
- Describing the genetic architecture of epilepsy through heritability analysis / D. Speed, T. J. O'Brien, A. Palotie et al. *Brain*. 2014. Vol. 137 (10). P. 2680–2689. doi: 10.1093/brain/awu206.
- Epi25 Collaborative. Ultra-rare genetic variation in the epilepsies: a whole-exome sequencing study of 17,606 individuals. *American Journal of Human Genetics*. 2019. Vol. 105(2). P. 267–282. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.05.020
- Epi4K Consortium. Epi4K: gene discovery in 4,000 genomes. *Epilepsia*. 2012. Vol. 53 (8). P. 1457–1467. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03511.x
- GeneCards. The human gene database. 2022. URL: <http://www.genecards.org/>.

- Genome-wide meta-analysis identifies two novel risk loci for epilepsy / M. Song, J. Liu, Y. Yang et al. *Frontiers in Neuroscience*. 2021. Vol.15. doi: 10.3389/fnins.2021.722592.
- Hwang B., Lee J.H., Bang D. Single-cell RNA sequencing technologies and bioinformatics pipelines. *Experimental & Molecular Medicine*. 2018. Vol. 50 (8). P. 1–14. doi: 10.1038/s12276-018-0071-8.
- ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology / I. Scheffer, S. Berkovic, G. Capovilla et al. *Epilepsia*. 2017. Vol. 58 (4). P. 512–521. doi: 10.1111/epi.13709.
- ILAE. The International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. Genome-wide mega-analysis identifies 16 loci and highlights diverse biological mechanisms in the common epilepsies. *Nature Communications*. 2018. Vol. 9. doi: 10.1038/s41467-018-07524-z.
- MalaCards. The human disease database. 2022. URL: <http://www.malacards.org/>
- Perucca P., Bahlo M., Berkovic S. F. The Genetics of Epilepsy. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2020. Vol. 21. P. 205–230.
- Perucca P., Perucca E. Identifying mutations in epilepsy genes: impact on treatment selection. *Epilepsy Research*. 2019. Vol. 152. P. 18–30. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2019.03.001.
- Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies / K. M. Fiest, Kh. M. Sauro, S. Wiebe et al. *Neurology*. 2017. Vol. 88 (3). P. 296–303. doi: 10.1212/WNL.0000000000003509.
- The 1000 Genomes Project Consortium A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015. Vol. 526 (7571). P. 68–74. doi: 10.1038/nature15393.
- The NHGRI-EBI Catalog of human genome-wide association studies. 2022. URL: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>.

References

- Epi25 Collaborative. (2019). Ultra-rare genetic variation in the epilepsies: a whole-exome sequencing study of 17,606 individuals. *American Journal of Human Genetics*, 105(2), 267-282. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.05.020
- Epi4K Consortium. (2012). Epi4K: gene discovery in 4,000 genomes. *Epilepsia*, 53(8), 1457-1467. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03511.x

- Fiest, K. M., Sauro Kh. M., Wiebe, S., Patten, S. B., Kwon, C. S., Dykeman, J. ... Jetté, N. (2017). Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, 88(3), 296-303. doi: 10.1212/WNL.0000000000003509.
- GeneCards. (2022). *The human gene database*. Retrieved from <http://www.genecards.org/>.
- Hwang, B., Lee, J.H., & Bang, D. (2018). Single-cell RNA sequencing technologies and bioinformatics pipelines. *Experimental & Molecular Medicine*, 50(8), 1-14. doi: 10.1038/s12276-018-0071-8.
- ILAE. (2018). The International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. Genome-wide mega-analysis identifies 16 loci and highlights diverse biological mechanisms in the common epilepsies. *Nature Communications*, 9, art. 5269. doi: 10.1038/s41467-018-07524-z.
- MalaCards. (2022). The human disease database. Retrieved from <http://www.malacards.org/>
- Perucca, P., & Perucca, E. (2019). Identifying mutations in epilepsy genes: impact on treatment selection. *Epilepsy Research*, 152, 18-30. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2019.03.001.
- Perucca, P., Bahlo, M., & Berkovic, S.F. (2020). The Genetics of Epilepsy. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 21, 205-230.
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2018). Henetyka bipoliarnoho rozladu [Genetics of bipolar disorder]. *Bulletin of problems biology and medicine*, 2(147), 62-65. doi: 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-62-65 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2019a). Shyzofreniia: poshuky henetychnykh faktoriv ryzyku [Schizophrenia: The search for genetic risk factors]. *Psychology and personality*, 1(15), 241-252. doi: 10.5281/zenodo.2560068 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2019b). Henetyka velykoho depresyvnoho rozladu [Genetics of major depressive disorder]. *Bulletin of problems biology and medicine*, 2(149), 40-45. doi: 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-40-45 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2020a). Henetyka intelektualnoi nedostatnosti [Genetics of intellectual disability]. *Psychology and personality*, 1(17), 212-223. doi: 10.33989/2226-4078.2020.1.195251 [in Ukrainian].

- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2020b). Henetyka rozladu zahalnoi tryvozhnosti [Genetics of generalized anxiety disorder]. *Psychology and personality*, 2(18), 280-291. doi: 10.33989/2226-4078.2020.1.195251 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2021a). Henetyka obsesyvno-kompulsyvnoho rozladu [Genetics of obsessive-compulsive disorder]. *Psychology and personality*, 1(19), 270-280. doi: 10.33989/2226-4078.2021.1.227328 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2021b). Henetyka fobichnykh rozladiv [Genetics of phobic disorders]. *Psychology and personality*, 1(19), 245-256. doi: 10.33989/2226-4078.2021.2.239990 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2022). Henetyka paranoidnoho rozladu osobystosti [Genetics of paranoid personality disorder]. *Psychology and personality*, 1(21), 198-211. doi: 10.33989/2226-4078.2022.1.252067 [in Ukrainian].
- Scheffer, I.E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L. ... Zuberi, S.M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512-521. doi: 10.1111/epi.13709.
- Song, M., Liu, J., Yang, Y., Lv, L., Li, W. ... Luo, X.-J. (2021). Genome-wide meta-analysis identifies two novel risk loci for epilepsy. *Frontiers in Neuroscience*, 15, art. 722592. doi: 10.3389/fnins.2021.722592.
- Speed, D., O'Brien, T.J., Palotie, A., Shkura, K., Marson, A. G., Balding, D. J., Johnson, M. R. (2014). Describing the genetic architecture of epilepsy through heritability analysis. *Brain*, 137(10), 2680-2689. doi: 10.1093/brain/awu206.
- The 1000 Genomes Project Consortium. (2015). A global reference for human genetic variation. *Nature*, 526(7571), 68-74. doi: 10.1038/nature15393.
- The NHGRI-EBI Catalog of human genome-wide association studies. (2022). Retrieved from <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>.

V. Pomohaibo, O. Berezan, A. Petrushov

THE GENETICS OF EPILEPSY

Epilepsy is a group of painful conditions caused by brain disorders, which are characterized by a persistent predisposition to epileptic seizures, as well as neurobiological, cognitive, psychological and social consequences. Currently, the overall prevalence of epilepsy in the world's population is 0.88% and ranges from

0.64% in developed countries to 1.00% in other countries. The prevalence of epilepsy in men is slightly higher than in women, and heredity varies between 25%-70%. According to the current classification, epilepsy includes four main forms: focal epilepsy, generalized epilepsy, combined focal and generalized epilepsy, and indeterminate epilepsy. The most common form of epilepsy is focal epilepsy, which accounts for 60% of all epilepsies. Currently, 14 genes associated with the development of epilepsy have been described, the functions of which are impaired by the presence of single nucleotide polymorphisms (SNPs). These SNPs can be located not only in the coding regions of genes (exons) or regulatory regions (eg., promoters), but also in their non-coding regions (introns), as well as in intergenic regions of DNA near a particular gene. Further research into the genetics of epilepsy should focus on developing new analytical approaches that will help uncover the unknown molecular genetic mechanisms of this group of disorders. Advances in the genetics of epilepsy will have a positive impact on clinical practice.

Key words: *epilepsy, heritability, focal epilepsy, generalized epilepsy, combined focal and generalized epilepsy, indeterminate epilepsy, genes, single nucleotide polymorphisms.*

Надійшла до редакції 18.06.2022 р.