

- tending-the-center-for-epidemiological-studies-depression-scale
18. Skugarevsky O, et al. Mental healthcare for older adults among countries in World Psychiatric Association Zone 10. *East Asian Arch Psychiatry*. 2024;34(2):70–73. <https://www.eaap.org/>
19. Tang L, et al. Incidence rate and related factors of depression in older adults with somatization symptoms. *Front Public Health*. 2025;13:1644429. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2025.1644429/full>
20. Unützer J. Late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;15(5):365–374. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17446345/>

УДК: 616.831.31-009.24-007.17-053.2-092:616.853-07

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЭПИЛЕПСИИ ПРИ ФОКАЛЬНОЙ КОРТИКАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИИ У ДЕТЕЙ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Турдиалиева Ф.О., Саидазизова Ш.Х., Самадов Ф.Н.
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников
г. Ташкент

ХУЛОСА

Тадқиқот мақсади. Болаларда фокал кортикал дисплазиянинг клиник-генетик хусусиятлари бўйича замонавий маълумотларни тизимлаштириш ва танқидий таҳлил қилиш, патогенезнинг учта асосий йўналишини ажратган ҳолда: *mechanistic Target of Rapamycin (mTOR) сигнал йўлининг гиперактивацияси*, *ион каналларининг мутациялари (каналопатижалар) ва нейронларнинг миграция бузилишлари*.

Материаллар ва усуллар. Адабиётлар қидируви 2001–2025 йиллар учун PubMed, Scopus ва Web of Science маълумотлар базаларида “focal cortical dysplasia”, “mTOR pathway”, “ion channel mutations”, “neuronal migration disorders”, “WES”, “children epilepsy” каби калит сўзлардан фойдаланилган ҳолда, PRISMA тамойилларига мувофиқ амалга оширилди.

Натижалар. Замонавий тадқиқотлар шуни кўрсатадики, MTOR, DEPDC5, TSC1, TSC2, PIK3CA, AKT3 генларидаги мутациялар натижасида юзага келадиган mTOR’га боғлиқ жараёнларнинг фаоллашуви ФКД II-турини шакллантиради. Каналопатижалар (SCN1A, SCN2A, SCN8A, KCNQ2, KCNT1) ва нейронлар миграцияси бузилишлари (DCX, PAFAH1B1, RELN, ARX) касалликнинг фенотипик ўзгарувчанлигини белгилайдиган қўшимча патогенетик субтипларни ташкил этади. Аниқланишича, нейрогенез даврида (эмбрион ривожланишининг 8–24 ҳафталари) юзага келадиган соматик мутациялар локал шаклдаги дисплазияларни келтириб чиқаради, ундан эрта пайдо бўладиган зарарланиш эса кенг тарқалган малформацияларга, жумладан гемимегалэнцефалияга олиб келади.

Хулоса. Маълумотлар таҳлили ФКДнинг морфологик таснифидан молекуляр-генетик таснифга ўтиш зарурлигини таъкидлайди. Бунда экзом

SUMMARY

Objective of the study. To systematize and critically evaluate current evidence on the clinical-genetic characteristics of focal cortical dysplasia (FCD) in children, with emphasis on three major pathogenetic mechanisms: hyperactivation of the mechanistic Target of Rapamycin (mTOR) signaling pathway, ion channel mutations (channelopathies), and neuronal migration disorders.

Materials and methods. A literature search was conducted in PubMed, Scopus, and Web of Science databases for the years 2001–2025 using the keywords “focal cortical dysplasia,” “mTOR pathway,” “ion channel mutations,” “neuronal migration disorders,” “WES,” and “children epilepsy,” in accordance with PRISMA guidelines.

Results. Recent studies demonstrate that activation of mTOR-dependent processes due to mutations in MTOR, DEPDC5, TSC1, TSC2, PIK3CA, and AKT3 genes underlies FCD type II. Channelopathies (SCN1A, SCN2A, SCN8A, KCNQ2, KCNT1) and neuronal migration defects (DCX, PAFAH1B1, RELN, ARX) constitute additional pathogenetic subtypes contributing to phenotypic heterogeneity of the disease. It has been established that somatic mutations arising during neurogenesis (8th–24th week of embryogenesis) lead to localized forms of dysplasia, whereas earlier disruptions result in extensive malformations, including hemimegalencephaly.

Conclusion. This synthesis of evidence highlights the need to shift from a purely morphological to a molecular-genetic classification of FCD integrating results of whole-exome sequencing, transcriptomics, and morphometry. Such an approach provides groundwork for personalized diagnostics and prognostication in pediatric epilepsy.

секвенслаш, транскриптомик ва морфометрия натижалари интеграция қилинади (22). Бундай ёндашув болаларда эпилепсия кечишини индивидуал таъхислаш ва прогнослаш учун мустақкам асос яратди.

Калит сўзлар: фокал кортикал дисплазия; болаларда эпилепсия; фармакорезистент эпилепсия; mTOR сигнал йўли; PI3K–AKT–mTOR йўли генлари; DEPDC5; TSC1; TSC2; MTOR; каналопатиялар; SCN1A; SCN2A; SCN8A; KCNT1; KCNQ2; соматик ва гермлайн мутациялар; тўлиқ экзом секвенсияси (WES); нейрон миграцияси бузилишлари; DCX генлари; PAFAH1B1; кортикал ривожланиш малформациялари; молекуляр-генетик корреляциялар.

Эпилепсия относится к числу наиболее распространённых хронических заболеваний нервной системы у детей, её распространённость оценивается в 0,5 - 1% детской популяции [27]. В значительной части случаев заболевание приобретает фармакорезистентный характер, что наблюдается примерно у трети пациентов [20]. Это сопровождается высоким риском когнитивных, поведенческих и социальных нарушений и делает проблему детской эпилепсии одной из наиболее актуальных в современной неврологии.

Среди структурных причин эпилепсии особое место занимает фокальная кортикальная дисплазия (ФКД), являющаяся главной причиной фармакорезистентных форм у детей и подростков [20]. В большинстве случаев дебют ФКД приходится на ранний возраст и сопровождается тяжёлым течением и резистентностью к медикаментозной терапии. Вместе с тем описаны и более мягкие клинические варианты, включая абсансные приступы без моторного компонента и с сохранённым уровнем физического и когнитивного развития. Такое разнообразие проявлений подчёркивает необходимость изучения клинко-генетических корреляций при ФКД.

Ряд обзоров по ФКД традиционно фокусируются на гистологическом делении (FCD I–III), однако в последние годы становится очевидно, что именно патогенетический подход - выделение групп по молекулярным механизмам - имеет большее значение для клиники и диагностики. Так, mTOR-сигнальный путь (DEPDC5, MTOR, TSC1/2 и др.) ассоциирован с формированием большинства случаев ФКД II типа, тогда как каналопатии (SCN1A, SCN2A, KCNT1 и др.) и гены миграции нейронов (DCX, PAFAH1B1) могут определять фенотип в разных морфологических группах. Такой сдвиг от морфологической к молекулярной классификации отражает современное направление исследований [22].

Несмотря на накопленные данные, остаётся целый ряд нерешённых вопросов. Фенотипическая вариабельность ФКД затрудняет прогнозирование клинического течения: у одних пациентов наблюдается ранний дебют с тяжёлыми приступами, у других

Keywords: focal cortical dysplasia; childhood epilepsy; pharmacoresistant epilepsy; mTOR signaling pathway; PI3K–AKT–mTOR pathway genes; DEPDC5; TSC1; TSC2; MTOR; channelopathies; SCN1A; SCN2A; SCN8A; KCNT1; KCNQ2; somatic and germline mutations; whole-exome sequencing (WES); neuronal migration disorders; DCX genes; PAFAH1B1; cortical malformations; molecular-genetic correlations.

- относительно мягкое течение. Кроме того, многие аспекты диагностики остаются спорными. В частности, актуальной остаётся дискуссия о том, возможно ли надёжное распознавание ФКД исключительно на основании клинических и нейровизуализационных данных, без генетического подтверждения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Систематизировать современные данные о клинко-генетических особенностях эпилепсии при ФКД у детей, с акцентом на фенотипические проявления, структуру и характер течения заболевания, а также их связь с молекулярно-генетическими механизмами. В обзоре выделяются ключевые группы генов (mTOR-сигнальный путь, ионные каналы, гены миграции нейронов), обсуждается их роль в формировании клинической картины и поднимается вопрос о пределах диагностических возможностей при отсутствии данных молекулярной генетики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск литературы проводился в базах PubMed, Scopus и Web of Science за 2001–2025 гг. с использованием ключевых слов “focal cortical dysplasia”, “mTOR pathway”, “ion channel mutations”, “neuronal migration disorders”, “WES”, “children epilepsy” в соответствии с принципами PRISMA.

В обзор включались только полнотекстовые англоязычные публикации, прошедшие рецензирование, с клинко-генетическими и нейроморфологическими данными. Дополнительно учитывались материалы ILAE (2022) и крупные метаанализы.

Этические и методологические аспекты

Настоящий обзор основан исключительно на опубликованных данных, не включает вмешательств в медицинскую практику и не требует этического одобрения. Все анализируемые сведения представлены в обобщённой и обезличенной форме. При интерпретации генетических данных использовались рекомендации Американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG, 2015) с обращением к базам ClinVar, gnomAD и OMIM. Анализ литературных источников проводился в соответствии с принципами PRISMA и стандартами добросовестности научных публикаций.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно классификации Международной лиги против эпилепсии (ILAE, 2022), фокальные кортикальные дисплазии подразделяются на три типа: I, II и III. Первый тип характеризуется нарушением слоистости коры, второй - наличием дисморфичных нейронов и, при подтипе IIb, баллонных клеток. Третий тип описывает сочетание ФКД с другими поражениями мозга, включая гиппокамповый склероз и сосудистые мальформации.

Клиническая картина ФКД определяется локализацией и размером очага. При ограниченных поражениях дети могут развиваться без выраженных неврологических или когнитивных нарушений, однако по мере увеличения объёма дисплазии возрастает риск тяжёлых форм эпилепсии [17].

С внедрением методов секвенирования нового поколения (NGS, Next - Generation Sequencing) и, в частности, полного экзомного секвенирования (Whole Exome Sequencing, WES), стало возможным точнее определять происхождение и характер мутаций при фокальных дисплазиях.

На сегодняшний день известно, что генетические изменения при ФКД могут быть герминативными (наследуемыми или *de novo*) и соматическими, возникающими на ранних этапах эмбриогенеза и ограниченными тканью мозга. Герминативные варианты выявляются при WES-анализе ДНК периферической крови, тогда как соматические требуют исследования мозговой ткани методом глубинного таргетного секвенирования. Подтверждение *de novo* происхождения мутаций возможно только при трио - анализе (ребёнок - родители), с последующей верификацией в международных базах данных (ClinVar, gnomAD, DECIPHER) [10].

Таким образом, молекулярный тип мутации определяет как морфологическую форму ФКД, так и диагностические возможности её идентификации.

В последние годы накоплены убедительные данные о ведущей роли молекулярно-генетических механизмов, в частности нарушений сигнального пути *mechanistic Target of Rapamycin* (mTOR), регулирующего клеточный рост, дифференцировку и созревание нейронов [21]. Период и характер мутации в mTOR - системе определяют форму и выраженность морфологических изменений.

По результатам нейрогенетических и морфологических исследований, активация mTOR - сигнального вследствие соматических мутаций происходит преимущественно во время активного нейрогенеза и миграции нейронов - между 8-й и 24-й неделями эмбрионального развития. Нарушение регуляции на этих стадиях приводит к формированию атипичных нейронов, их неправильному расположению и нарушению архитектоники коры [8].

Считается, что чем раньше во внутриутробном развитии возникает мутация, тем большее количество клеток успевает её унаследовать, формируя бо-

лее обширные поражения - вплоть до гемимегалэнцефалии (одностороннего увеличения полушария)[19]. Напротив, мутации, происходящие на более поздних стадиях, во время миграции или ранней постнатальной дифференцировки, затрагивают ограниченные популяции нейронов и проявляются в виде локализованных форм ФКД II типа, часто представленных мелкими очагами в пределах одной извилины [16].

В 2015 году японские исследователи изучили 13 детей с фокальной кортикальной дисплазией типа IIb, используя полное экзомное секвенирование (WES) парных образцов крови и резецированной ткани мозга. В результате у 6 из 13 пациентов (~46%) были обнаружены соматические мутации в гене *MTOR*, приводящие к патологической активации пути mTOR [21]. У остальных 7 пациентов мутаций в генах пути mTOR не выявлено, что указывает на гетерогенность генетических причин ФКД IIb. Данное исследование впервые продемонстрировало, что низко-частотные мозаичные мутации в *MTOR* могут быть непосредственной причиной развития ФКД IIb [21].

Внутри каждого из генов, участвующих в регуляции сигнального пути *mechanistic Target of Rapamycin* (mTOR), содержится множество участков (экзонов), кодирующих различные функциональные домены соответствующих белков. Патогенный эффект мутации определяется её локализацией: изменения в критически значимых областях - например, в каталитических или регуляторных доменах - нарушают активность фермента или взаимодействие белка с партнёрами по комплексу. Напротив, вариации в менее значимых участках, не участвующих напрямую в регуляции, могут не иметь клинических последствий. Таким образом, один и тот же ген, например *MTOR*, способен вызывать широкий спектр фенотипических проявлений в зависимости от топографии мутационного дефекта.

В другом одном исследовании проведенном в 2022 году в Детской больнице Фудань, Шанхай, провели глубокое WES (>500x) у 11 детей с эпилепсией на фоне ФКД II типа, у каждого пациента секвенировали ДНК крови (гермлайн) и резецированной дисплазированной коры (для выявления мозаицизма) [28]. В итоге у 4 из 11 детей (36%) выявили генетические варианты, указывающие на активацию пути mTOR: в их число вошли 1 ребенок с гермлайн-мутацией в гене *DEPDC5* (ингибитор mTOR-сигнала) и 3 ребенка с мозаичными соматическими мутациями в генах *AKT3*, *TSC2* и *MTOR* непосредственно в мозговой ткани, а у остальных 7 пациентов патогенных мутаций в генах mTOR - пути не обнаружено [28]. Данное исследование расширило спектр известных мутаций mTOR/GATOR - пути у детей с ФКД и подтвердило, что существенная доля случаев связана с генетической активацией mTOR-сигнального каскада.

Реальные данные исследований 2015 - 2022 гг. демонстрируют, что у значимой части детей с фо-

кальной корковой дисплазией выявляются мутации в компонентах пути mTOR. В разных выборках доля таких пациентов варьирует - от примерно 36 - 46% [21,28]. Эти результаты подчёркивают ключевую роль mTOR-механизма в патогенезе ФКД у детей.

На уровне функциональной регуляции mTOR - системы можно выделить несколько взаимосвязанных патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования фокальной кортикальной дисплазии. Классическим примером является нарушение работы комплекса TSC1/TSC2 (hamartin/tuberin), который в норме ограничивает активность белка RHEB (Ras homolog enriched in brain) и тем самым предотвращает избыточную стимуляцию mTORC1. При мутациях в этих генах контроль над RHEB утрачивается, что приводит к его постоянной активной форме и к неконтролируемому запуску синтетических процессов в клетке. Другой механизм связан с повреждением комплекса GATOR1, сформированного белковыми продуктами генов DEPDC5, NPRL2 и NPRL3, который выполняет роль метаболического сенсора и подавляет активность mTORC1 при дефиците аминокислот. Поломка этого комплекса приводит к тому, что клетка теряет способность «распознавать» недостаток питательных веществ и продолжает расти и делиться даже в условиях энергетического дефицита. Ещё один вариант патогенетического воздействия связан с мутациями в генах MTOR, PIK3CA и AKT3, кодирующих ключевые ферменты сигнального пути. Такие изменения затрагивают их каталитические или регуляторные домены, вследствие чего ферменты приобретают способность к автономной активации, не требующей внешних стимулов.

Вне зависимости от локализации первичного дефекта итоговым результатом является хроническая гиперактивация mTOR-сигналинга, сопровождающаяся нарушением контроля над ростом и миграцией нейронов, дезорганизацией корковой архитектуры и формированием морфологических признаков фокальной кортикальной дисплазии. Клинически это проявляется ранним дебютом эпилептических приступов, их фармакорезистентным течением и высокой частотой структурных коррелятов на нейровизуализации.

Наряду с mTOR-ассоциированными формами, всё больше внимания привлекает другая группа молекулярных механизмов - каналопатии, то есть нарушения в генах, кодирующих ионные каналы нейронов (табл.). Эти мутации не всегда сопровождаются выраженными морфологическими изменениями коры, однако оказывают существенное влияние на возбудимость нейрональных сетей и формируют самостоятельный патогенетический путь развития эпилепсии при ФКД. В исследовании Varba и соавт. (2014), проведённом на 6 детях с патогенными мутациями SCN1A (синдром Драве) из базы 120 пациентов, у 4 по данным МРТ были выявлены мальформации коры, а у 3 - фокальная кортикальная дисплазия

(у двух из них гистологически подтверждённая как тип IA и IIA по классификации ILAE), при этом во всех случаях обнаружены гермлайновые (в основном de novo) миссенс -, нонсенс - или сплайсинг - мутации, кодирующие α_1 - субъединицу натриевого канала NaV1.1, что позволило авторам заключить, что сочетание SCN1A+ФКД встречается примерно у 3,3% детей с мутацией SCN1A и заслуживает клинико-диагностического внимания в контексте ранней идентификации и отбора пациентов для хирургического лечения эпилепсии [2].

В описательном клиническом случае Bernardo и соавт. (2017, European Journal of Paediatric Neurology) представлен новорождённый мальчик, у которого пренатальная МРТ на 32-й неделе гестации выявила грубую аномалию строения коры с отсутствием нормальной слоистости, пахигирией и агенезией мозолистого тела; после рождения уже на 6-й день жизни развился тяжёлый фокальный статус эпилептикус, частично контролируемый лишь к третьей неделе жизни, а постнатальная МРТ подтвердила масштабную кортикальную дисплазию с нарушением ламинарной структуры и пахигирией, соответствующую тяжёлой форме ФКД, при этом полное экзомное секвенирование (WES) в формате трио выявило de novo гетерозиготную миссенс-мутацию гена SCN2A, кодирующего α_1 -субъединицу натриевого канала NaV1.2, что стало одним из первых задокументированных случаев сочетания гермлайновой SCN2A-мутации с выраженной мальформацией коры, расширив понимание спектра SCN2A-связанных нарушений и указав на потенциальную роль натриевых каналов в нарушении кортикогенеза [4].

В клиническом наблюдении Weckhuysen и соавт. (2014, Frontiers in Pediatrics) описан новорождённый мальчик с крайне тяжёлыми неонатальными судорогами, начавшимися в первые дни жизни и рефрактерными к терапии, завершившимися летальным исходом на 25-й день вследствие дыхательной недостаточности; посмертное гистологическое исследование мозга выявило лёгкую форму фокальной кортикальной дисплазии - микродисгенезию (mMCD) с нарушением слоистости лобной коры и рассеянными гетеротопическими нейронами в белом веществе при нормальной МРТ-картине, а генетический анализ выявил de novo гетерозиготную миссенс-мутацию KCNQ2, кодирующего калиевый канал Kv7.2, что позволило диагностировать гермлайновую KCNQ2-ассоциированную неонатальную эпилептическую энцефалопатию (EIEE7); данное наблюдение стало одним из первых, демонстрирующих, что у новорождённых с KCNQ2-мутациями могут выявляться микроскопические формы ФКД, несмотря на отсутствие видимых структурных изменений на МРТ [7].

В многоцентровом ретроспективном исследовании Helbig и соавт. (2018) было обследовано 30 детей с ранним дебютом (до 6 месяцев) эпилептической энцефалопатии, у которых при проведении WES вы-

явлены de novo мутации в гене *CACNA1E*, кодирующем кальциевый канал *CaV2.3*, - у большинства пациентов наблюдались лекарственно-резистентные приступы (спазмы, фокальные моторные, миоклонические), выраженная задержка развития, гипотония и макроцефалия, при этом МРТ в ряде случаев демонстрировала очаговые изменения в парието-окципитальной коре, атрофию и снижение объёма белого

вещества, что расценивалось как признаки фокальной кортикальной дисплазии или локальной мальформации, таким образом подтверждая, что гермлайновые мутации *CACNA1E* могут вызывать тяжёлый синдром детской эпилепсии с наличием структурных нарушений коры мозга, сходных с ФКД, хотя гистологическое подтверждение в данной серии отсутствовало [12].

Группа	Ключевые гены	Механизм	Возможные фенотипы
Натриевые каналы	<i>SCN1A</i> (3), <i>SCN2A</i> (4), <i>SCN3A</i> (31), <i>SCN8A</i> (14)	Нарушение инактивации натриевого канала -гипервозбудимость нейронов	Эпилепсии раннего детства, эпилептические энцефалопатии, ФКД II типа
Калиевые каналы	<i>KCNT1</i> (23), <i>KCNQ2</i> (7), <i>KCNQ3</i> (15)	Снижение реполяризации мембраны - длительная деполаризация	Эпилепсия с миграцией очагов, ФКД без грубых структурных изменений
Кальциевые каналы	<i>CACNA1A</i> (5), <i>CACNA1E</i> (12), <i>CACNA1H</i> (9)	Нарушение внутриклеточного тока кальция, повышение нейрональной активности	Фокальные и генерализованные формы эпилепсии, нередко сочетаются с когнитивными нарушениями
Смешанные и регуляторные гены	<i>HCN1</i> (11), <i>SLC12A5</i> (26), <i>GABRA1</i> (32)	Дисбаланс между возбуждающими и тормозными токами	Фокальная эпилепсия, в т.ч. резистентные формы при ФКД

Наряду с mTOR-зависимыми и каналопатическими вариантами, важное место в структуре мальформаций кортикального развития занимают нарушения миграции нейронов. Несмотря на то, что они традиционно рассматриваются как отдельная нозологическая группа, а не классическая форма фокальной кортикальной дисплазии, между этими патологиями существует тесная патогенетическая взаимосвязь. Общим звеном является дисрегуляция процессов роста, поляризации и позиционирования нейронов в критические периоды эмбриогенеза, что приводит к дезорганизации корковой архитектуры и формированию эпилептогенных очагов. Молекулярной основой этих нарушений служат мутации в генах, кодирующих белки, участвующие в динамике микротрубочек, межклеточных взаимодействиях и цитоскелетной перестройке. Одним из наиболее изученных является ген *DCX* (*doublecortin*), кодирующий микротрубочковый белок, обеспечивающий стабильность цитоскелета во время миграции нейронов [25]. Патогенные варианты *DCX* приводят к задержке миграции нейронов, что клинически проявляется тяжёлой лиссенцефалией у мужчин и субкортикальной полосчатой гетеротопией у женщин, где слой аномально расположенных нейронов формирует так называемую “двойную кору” (*double cortex syndrome*) [1].

Другой ключевой участник этого процесса - *PAFAN1B1* (*LIS1*), регулирующий активность динеинового моторного комплекса, ответственного за транспорт ядра нейрона вдоль микротрубочек. Утрата функции *LIS1* нарушает радиальную миграцию и приводит к классической лиссенцефалии с выраженной агирией и тяжёлой эпилепсией [29].

Нарушения микротрубочковой структуры могут также быть обусловлены мутациями в гене *TUBA1A*, кодирующем α -тубулин, - основной структурный компонент цитоскелета. Дефекты *TUBA1A* препятствуют

нормальной поляризации и ориентации клеток, вызывая широкий спектр мальформаций - от пахигиирии до микролиссенцефалии [30]. Существенную роль в пространственной организации нейронов играет и белок реелин, кодируемый геном *RELN*, который регулирует терминальную фазу миграции и “остановку” нейронов в пределах корковых слоёв. Мутации *RELN* нарушают правильное позиционирование клеток, что приводит к дезламнации и эпилептической гипервозбудимости [6].

Согласно классификации ILAE от 2022 года ген *ARX* (*Aristaless-related homeobox*) контролирует тангенциальную миграцию гамма-аминомаслянокислотных интернейронов, обеспечивающих тормозные функции в коре. Мутации *ARX* вызывают дефицит интернейронов, что смещает баланс возбуждения и торможения и способствует формированию эпилептических сетей, часто ассоциированных с ранним дебютом судорог и выраженными когнитивными нарушениями [24]. К менее изученным, но потенциально значимым относятся *REEP2* и *PCDH19*, участвующие в формировании нейрональных мембран и межклеточных контактов; их патогенные варианты связывают с нарушением морфогенеза и атипичным направлением миграции [13,18].

Молекулярной основой данных нарушений являются мутации в генах, контролирующих миграцию и стратификацию нейронов, включая *DCX* (*Doublecortin*), *PAFAN1B1* (*LIS1*), *RELN* (*Reelin*), *ARX* (*Aristaless-related homeobox*), *REEP2* и ряд других. Гены регулируют взаимодействие цитоскелета и внеклеточного матрикса, направленное движение нейробластов и формирование кортикальных слоёв.

При мутациях в данных локусах нарушается процесс радиальной миграции, что клинически проявляется спектром кортикальных мальформаций - от лиссенцефалии и субкортикальных гетеротопий до

полимикрогирии. Вряде случаев подобные изменения сосуществуют с очагами ФКД или имитируют их при нейровизуализации, что подчёркивает общность патогенетических механизмов и необходимость комплексного генетического анализа у детей с фокальными формами эпилепсии.

ВЫВОДЫ

Фокальные кортикальные дисплазии у детей представляют собой гетерогенную группу мальформаций развития коры, в патогенезе которых сочетаются генетические, клеточные и метаболические нарушения. Наиболее значимый вклад вносит гиперактивация сигнального пути mTOR, однако всё большее значение приобретают также каналопатии и дефекты нейрональной миграции.

Совокупность этих данных свидетельствует о необходимости перехода от морфологической классификации ФКД к молекулярно-генетической стратификации, где основным критерием является тип вовлечённого механизма. Перспективным направлением остаётся развитие высокочувствительных технологий секвенирования тканей мозга, интеграция данных WES, транскриптомики и морфометрии с клиническими параметрами. Такой подход позволит уточнить фенотип-генотип корреляции и создать основу для персонализированных диагностических и прогностических моделей в детской эпилептологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Afzal F, Tabassum S, Naeem A, Naeem F, Ahmad RU. Double cortex syndrome (subcortical band heterotopia): A case report. *Radiol Case Rep.* 2023;18(2).
2. Barba C, Parrini E, Coras R, Galuppi A, Craiu D, Kluger G, et al. Co-occurring malformations of cortical development and SCN1A gene mutations. *Epilepsia.* 2014;55(7).
3. Barba C, Parrini E, Coras R, Galuppi A, Craiu D, Kluger G, et al. Co-occurring malformations of cortical development and SCN1A gene mutations. *Epilepsia.* 2014;55(7).
4. Bernardo S, Marchionni E, Prudente S, De Liso P, Spalice A, Giancotti A, et al. Unusual association of SCN2A epileptic encephalopathy with severe cortical dysplasia detected by prenatal MRI. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2017;21(3).
5. Coras R, Holthausen H, Sarnat HB. Focal cortical dysplasia type 1. *Brain Pathology.* 2021;31(4).
6. Crino PB. Reelin' in Genes for Cortical Dysplasia. *Epilepsy Curr.* 2001;1(2).
7. Dalen Meurs-van der Schoor C, van Weissenbruch M, van Kempen M, Bugiani M, Aronica E, Ronner H, et al. Severe neonatal epileptic encephalopathy and KCNQ2 mutation: Neuropathological substrate? *Front Pediatr.* 2014;2(DEC).
8. D'Gama AM, Woodworth MB, Hossain AA, Bizzotto S, Hatem NE, LaCoursiere CM, et al. Somatic Mutations Activating the mTOR Pathway in Dorsal Telencephalic Progenitors Cause a Continuum of Cortical Dysplasias. *Cell Rep.* 2017;21(13).
9. Eckle VS, Shcheglovitov A, Vitko I, Dey D, Yap CC, Winckler B, et al. Mechanisms by which a CACNA1H mutation in epilepsy patients increases seizure susceptibility. *Journal of Physiology.* 2014;592(4).
10. Foreman J, Brent S, Perrett D, Bevan AP, Hunt SE, Cunningham F, et al. DECIPHER: Supporting the interpretation and sharing of rare disease phenotype-linked variant data to advance diagnosis and research. Vol. 43, *Human Mutation.* 2022.
11. Hablitz JJ, Yang J. Abnormal pyramidal cell morphology and HCN channel expression in cortical dysplasia. In: *Epilepsia.* 2010.
12. Helbig KL, Lauerer RJ, Bahr JC, Souza IA, Myers CT, Uysal B, et al. De Novo Pathogenic Variants in CACNA1E Cause Developmental and Epileptic Encephalopathy with Contractures, Macrocephaly, and Dyskinesias. *Am J Hum Genet.* 2018;103(5).
13. Hurt CM, Björk S, Ho VK, Gilsbach R, Hein L, Angelotti T. REEP1 and REEP2 proteins are preferentially expressed in neuronal and neuronal-like exocytotic tissues. *Brain Res.* 2014;1545.
14. Jain P, Gulati P, Morrison-Levy N, Yau I, Alsowat D, Otsubo H, et al. "Breath holding spells" in a child with SCN8A-related epilepsy: Expanding the clinical spectrum. *Seizure.* 2019;65.
15. Jelesch E, Eitel H, Betzler C, Pringsheim M, Herberhold T, Pieper T, et al. Focal Cortical Dysplasia in a Family with KCNQ3 Mutation. *Neuropediatrics.* 2015;46(S 01).
16. Juric-Sekhar G, Hevner RF. Malformations of Cerebral Cortex Development: Molecules and Mechanisms. Vol. 14, *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease.* 2019.
17. Korman B, Krsek P, Duchowny M, Maton B, Pacheco-Jacome E, Rey G. Early seizure onset and dysplastic lesion extent independently disrupt cognitive networks. *Neurology.* 2013;81(8).
18. Kowkabi S, Yavarian M, Kaboodkhani R, Mohammadi M, Shervin Badv R. PCDH19-clustering epilepsy, pathophysiology and clinical significance. Vol. 154, *Epilepsy and Behavior.* 2024.
19. Lai D, Gade M, Yang E, Koh HY, Lu J, Walley NM, et al. Somatic variants in diverse genes leads to a spectrum of focal cortical malformations. *Brain.* 2022;145(8).
20. Najm I, Lal D, Alonso Vanegas M, Cendes F, Lopes-Cendes I, Palmieri A, et al. The ILAE consensus classification of focal cortical dysplasia: An update proposed by an ad hoc task force of the ILAE diagnostic methods commission. *Epilepsia.* 2022;63(8).
21. Nakashima M, Saitsu H, Takei N, Tohyama J, Kato M, Kitaura H, et al. Somatic Mutations in the MTOR gene cause focal cortical dysplasia type IIb. *Ann Neurol.* 2015;78(3).
22. Rodrigo Marinowicz D, Bottega Pazzin D, Prates da

- Cunha de Azevedo S, Pinzetta G, Victor Machado de Souza J, Tonon Schneider F, et al. Epileptogenesis and drug-resistant in focal cortical dysplasias: Update on clinical, cellular, and molecular markers. Vol. 150, *Epilepsy and Behavior*. 2024.
23. Rubboli G, Plazzi G, Picard F, Nobili L, Hirsch E, Chelly J, et al. Mild malformations of cortical development in sleep-related hypermotor epilepsy due to KCNT1 mutations. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(2).
24. Scalia B, Venti V, Ciccio LM, Criscione R, Lo Bianco M, Sciuto L, et al. Aristaless-Related Homeobox (ARX): Epilepsy Phenotypes beyond Lissencephaly and Brain Malformations. Vol. 21, *Journal of Pediatric Neurology*. 2023.
25. Srikandarajah N, Martinian L, Sisodiya SM, Squier W, Blumcke I, Aronica E, et al. Doublecortin expression in focal cortical dysplasia in epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(12).
26. Stödberg T, McTague A, Ruiz AJ, Hirata H, Zhen J, Long P, et al. Mutations in SLC12A5 in epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Nat Commun*. 2015;6.
27. Wei SH, Lee WT. Comorbidity of childhood epilepsy. Vol. 114, *Journal of the Formosan Medical Association*. 2015.
28. Xu Y, Zhao R, Wang M, Wang X hua, Wang Y, Li H, et al. Identification of genetic characteristics in pediatric epilepsy with focal cortical dysplasia type 2 using deep whole-exome sequencing. *Mol Genet Genomic Med*. 2022;10(12).
29. Yamada M, Yoshida Y, Mori D, Takitoh T, Kengaku M, Umeshima H, et al. Inhibition of calpain increases LIS1 expression and partially rescues in vivo phenotypes in a mouse model of lissencephaly. *Nat Med*. 2009;15(10).
30. Yokoi S, Ishihara N, Miya F, Tsutsumi M, Yanagihara I, Fujita N, et al. TUBA1A mutation can cause a hydranencephaly-like severe form of cortical dysgenesis. *Sci Rep*. 2015;5.
31. Zaman T, Helbig KL, Clatot J, Thompson CH, Kang SK, Stouffs K, et al. SCN3A-Related Neurodevelopmental Disorder: A Spectrum of Epilepsy and Brain Malformation. *Ann Neurol*. 2020;88(2).
32. Zhang T, Yang Y, Sima X. No association of GABRA1 rs2279020 and GABRA6 rs3219151 polymorphisms with risk of epilepsy and antiepileptic drug responsiveness in Asian and Arabic populations: Evidence from a meta-analysis with trial sequential analysis. Vol. 13, *Frontiers in Neurology*. 2022.
-