

УДК 616-007.17-053.2-056.7:616.853-07

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ФОКАЛЬНОЙ КОРТИКАЛЬНОЙ  
ДИСПЛАЗИИ У ДЕТЕЙ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТИПОВ МУТАЦИЙ И  
КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**Турдиалиева Феруза Орзикул кизи** – базовый докторант кафедры детской неврологии «Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников»

ORCID ID - 0000-0003-2783-311X

**Саидазизова Шахло Хизбиддиновна** – DSc, доцент кафедры детской неврологии «Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников»

ORCID ID - [0009-0004-5492-3633](https://orcid.org/0009-0004-5492-3633)

**Аннотация.** В статье систематически рассмотрены основные типы генов фокальной кортикальной дисплазии (ФКД) и их функциональные механизмы, а также их вклад в формирование структурных, электроэнцефалографических и клинических фенотипов эпилепсии. Особое внимание уделено генам сигнального пути mTOR (DEPDC5, TSC1, TSC2, MTOR, PIK3CA, AKT3, NPRL2/3) и генам ионных каналов (SCN1A, SCN2A и др.), ассоциированным с ФКД и эпилептическими энцефалопатиями. Проанализированы генотип-фенотипические корреляции, фенотипическая вариабельность при мутациях одного и того же гена, роль неполной пенетрантности, соматического мозаицизма и близкородственных браков. Обзор интегрирует современные представления о классификации ФКД и эпилепсий, подчёркивая необходимость перехода от исключительно морфологической к молекулярно-генетически ориентированной диагностической модели. Полученные данные подтверждают, что комплексная интерпретация клинических, нейровизуализационных и генетических данных является ключевым условием для точной диагностики, прогностической оценки и персонализированного ведения детей с ФКД.

**Ключевые слова:** фокальная кортикальная дисплазия; детская эпилепсия; mTOR-сигнальный путь; гермлайн-мутации; loss-of-function; gain-of-function; DEPDC5; TSC1; TSC2; SCN1A; генотип-фенотипические корреляции; мальформации коры головного мозга; ILAE-классификация.

**Аннотация.** Мақолада фокал кортикал дисплазия (ФКД) генларининг асосий турлари ва уларнинг функционал механизмлари тизимли тарзда кўриб чиқилган. Шунингдек, уларнинг эпилепсиянинг тузилмавий, электроэнцефалографик ва клиник фенотипларини шакллантиришдаги ҳиссаси таҳлил қилинган. Алоҳида эътибор mTOR сигнал йўли генларига (DEPDC5, TSC1, TSC2, MTOR, PIK3CA, AKT3, NPRL2/3) ва ион каналлари генларига (SCN1A, SCN2A ва бошқалар) қаратилади. Ушбу генлар ФКД ва эпилептик энцефалопатиялар билан боғлиқдир. Генотип-фенотип корреляциялари, бир хил геннинг турли мутациялари билан боғлиқ фенотипик

хилма-хиллик, тўлиқ бўлмаган пенетрантлик, соматик мозаицизм ва яқин қариндошлар никоҳининг роли таҳлил қилинган. Мақолада ФКД ва эпилепсияларнинг таснифи бўйича замонавий тасаввурларини бирлаштириб, фақат морфологик ёндашувдан молекуляр-генетик асосдаги диагностика моделига ўтиш зарурлиги таъкидланади. Олинган маълумотлар клиник, нейровизуализация ва генетик маълумотларнинг комплекс интерпретация қилинишининг ФКД таъхисни қўйиш, прогнозлаш ва индивидуаллаштирилган даволаш учун асосий омил эканини тасдиқлайди.

**Калит сўзлар:** фокал кортикал дисплазия; болалар эпилепсияси; mTOR сигнал йўли; гермлайн мутациялар; loss-of-function; gain-of-function; DEPDC5; TSC1; TSC2; SCN1A; генотип-фенотип корреляциялари; мия пўстлоғи ривожланишидаги нуқсонлар; ILAE таснифи.

**Abstract.** In this article, the main types of genes involved in focal cortical dysplasia (FCD) and their functional mechanisms are systematically reviewed. The contributions of these genes to the formation of structural, electroencephalographic, and clinical phenotypes of epilepsy are also analyzed. Special attention is paid to the genes of the mTOR signaling pathway (DEPDC5, TSC1, TSC2, MTOR, PIK3CA, AKT3, NPRL2/3). Ion channel genes (SCN1A, SCN2A, etc.) associated with FCD and epileptic encephalopathies are also examined. Genotype-phenotype correlations and phenotypic variability with mutations in the same gene are analyzed. The roles of incomplete penetrance, somatic mosaicism, and consanguineous marriage are also examined. This review integrates current concepts on the classification of FCD and epilepsies. It emphasizes the need to shift from an exclusively morphological to a molecular-genetic oriented diagnostic model. The obtained data confirm that a comprehensive interpretation of clinical, neuroimaging, and genetic data is key to accurate diagnosis, prognostic assessment, and personalized management of children with FCD.

**Keywords:** focal cortical dysplasia; childhood epilepsy; mTOR signaling pathway; germline mutations; loss-of-function; gain-of-function; DEPDC5; TSC1; TSC2; SCN1A; genotype-phenotype correlations; malformations of cortical development; ILAE classification.

## Введение

Фокальная кортикальная дисплазия (ФКД) представляет собой локальное нарушение развития коры головного мозга, которое часто вызывает тяжёлую, лекарственно-резистентную эпилепсию у детей [2,5].

По международной классификации ILAE (International League Against Epilepsy) различают три основных типа ФКД: I - изолированные микроскопические нарушения ламинарной архитектуры (радиальная или тангенциальная дизламинарность); II - изолированные очаги с утратой нормальной шестислойности и наличием патологических нейронов (тип IIa - дисморфические нейроны, тип IIb - дисморфические нейроны, баллонные клетки); III - сочетание корковой дисплазии с другим патологическим процессом (например, с опухолью, сосудистой мальформацией или склерозом гиппокампа) [2,3]. У детей наиболее часто встречаются изолированные формы ФКД I-II; по данным хирургических серий, ФКД является ведущей причиной рефрактерной фокальной эпилепсии у детей, нередко требующей операции. Генетические открытия последних лет

существенно продвинули понимание происхождения ФКД. Выяснилось, что по крайней мере часть случаев обусловлена генетическими мутациями - особенно в генах, регулирующих сигнальный путь mTOR. У пациентов с ФКД (преимущественно II типа) в тканях поражённой коры обнаружены патогенные варианты генов этого пути, что позволило связать определённые генетические дефекты с морфологическим типом дисплазии и клиническим фенотипом эпилепсии. При этом генетические механизмы ФКД у детей разнообразны. Мутации могут быть наследственными (гермлайн, присутствующими во всех клетках организма) либо возникать соматически (мозаично) только в коре головного мозга в период эмбриогенеза. В данной работе основное внимание уделено врождённым (гермлайн) мутациям у детей как генетическим детерминантам ФКД, поскольку такие мутации можно обнаружить в крови и учитывать при генетическом консультировании семьи. Соматические (мозайчные) мутации, как правило, выявляются только при исследовании резецированной ткани мозга и чаще описаны у спорадических (несемейных) случаев ФКД II [5].

Цель обзора - обобщить современные данные о том, как врождённые генетические варианты обуславливают структурные и электро-клинические проявления ФКД у детей. Рассматриваются типы мутаций (missense, nonsense, frameshift, сплайсинговые) и их механизмы действия: потеря функции - LOF (lost of function) и приобретение патологической функции - GOF (gain of function), ключевые гены и пути (mTOR-сигнальный путь - DEPDC5, MTOR, TSC1/2 и др.; гены ионных каналов - SCN1A и др.), фенотипическая вариабельность, соответствие генотипа подтипам ФКД и синдромам эпилепсии, а также вопросы наследственности.

### **Результаты и обсуждение**

Генетические мутации в эпилептологии могут иметь различные последствия в зависимости от типа нуклеотидного изменения. Кратко рассмотрим основные виды:

Missense-мутация (миссенс-замена) - точечная замена нуклеотида, приводящая к замене одной аминокислоты в белке. Эффекты missense-вариантов варьируют: некоторые почти не меняют функцию белка, тогда как другие резко её нарушают. Как правило, «эпилептогенные» миссенс-мутации уменьшают или устраняют нормальную функцию гена (механизм loss-of-function). Например, большинство миссенс-мутаций в гене натриевого канала SCN1A приводит к снижению активности каналов, что вызывает недостаточное торможение в нейронных сетях. Потеря функции одного аллеля SCN1A (гаплоинсуффициентность) - основная причина тяжёлого синдрома Драве [12]. Реже встречаются gain-of-function миссенс-мутации, при которых белок приобретает избыточную активность. Так, описаны редкие гиперактивирующие замены SCN1A, вызывающие раннее детское энцефалопатическое состояние, отличное от классического синдрома Драве. В целом же миссенс-варианты чаще относятся к частичным LOF-мутациям [16].

Nonsense-мутация (нонсенс) - точечная мутация, превращающая кодон аминокислоты в стоп-кодон. Синтез белка останавливается преждевременно, образуется укороченный пептид; часто такая мРНК деградирует через механизм. Поэтому nonsense-мутации обычно вызывают полную потерю функции гена (нулевой аллель). Например, нонсенс-мутации гена DEPDC5 приводят к отсутствию продукта (белка DEPDC5) на повреждённом аллеле и, как следствие, к неконтролируемой активации пути mTORC1 (в норме комплекс GATOR1 с участием DEPDC5 тормозит mTORC1). Клинически тяжёлые эпилептические фенотипы

нередко связаны именно с усечёнными (truncating) мутациями генов-супрессоров, тогда как некоторые «мягкие» миссенс-варианты могут вызывать более лёгкие формы эпилепсии. В случае DEPDC5 показано, что пациенты с транкационирующими мутациями чаще страдают фармакорезистентными эпилептическими энцефалопатиями, тогда как в семьях с missense-вариантами DEPDC5 нередко наблюдаются более доброкачественные фенотипы (семейные фокальные эпилепсии). Однако это правило не строгое - некоторые миссенс-мутации DEPDC5 тоже приводят к злокачественным формам эпилепсии [7, 15, 18].

Frameshift-мутация (сдвиг рамки) - вставка или делеция, изменяющая рамку считывания. Если длина не кратна 3, то с места мутации начинается неправильное аминокислотное считывание, обычно вскоре прерывающееся стоп-кодоном. Таким образом, frameshift почти всегда приводит к укороченному нефункциональному белку, аналогично нонсенс-мутации (LOF-эффект). Например, frameshift-варианты в DEPDC5 описаны у детей с тяжёлыми резистентными эпилепсиями (вплоть до синдрома Леннокса-Гасто) - они эквивалентны полному выключению гена и ведут к гиперактивности mTOR-пути. Аналогично, frameshift-мутации SCN1A (приводящие к нулевому аллелю) обнаруживаются у ~40-50% пациентов с синдромом Драве и также ассоциированы с самыми тяжёлыми проявлениями [12, 16]. Примечательно, что при синдроме Драве тип мутации не предсказывает степень тяжести - любой вариант, снижающий функцию больше чем наполовину, как правило, вызывает схожий тяжёлый энцефалопатический фенотип.

Splice-site-мутация (в месте сплайсинга) - изменение нуклеотидов на границе экзона/интрона, нарушающее нормальный сплайсинг. В результате экзон может «выпасть» из мРНК или, напротив, частично сохраниться интрон, часто со сдвигом рамки. Итог - аберрантный или усечённый белок. Сплайсинговые мутации обычно приводят к потере функции гена (LOF) аналогично нонсенс/frameshift. Так, у нескольких пациентов с DEPDC5-ассоциированной эпилепсией были идентифицированы сплайсинг-мутации, приводящие к транскриптам без одного из экзонов и к синтезу дефектного белка; такие случаи также коррелировали с тяжёлым течением болезни (раннее начало припадков, множественные очаги) [15]. Помимо указанных типов, у пациентов с эпилепсиями встречаются крупные геномные перестройки (делеции, дупликации генов), но для ФКД у детей преобладают точечные мутации и небольшие поломки в определённых генах. Принципиально важно, что механизм действия мутации - LOF vs GOF - критически влияет на фенотип. Утрата функции гена ведёт к недостаточности или отсутствию белка-ингибитора (например, ингибитора сигнального пути), что может приводить к «сверхактивации» соответствующего сигнального каскада. В свою очередь, GOF-мутации вызывают избыточную активность (например, гиперактивность киназы или ионного канала), что напрямую усиливает патологические процессы.

Одним из ключевых патогенетических открытий стало понимание роли пути mTOR (mechanistic Target Of Rapamycin) при ФКД II. mTOR - это серин/треонин-киназа, регулирующая клеточный рост; её избыточная активность вызывает гипертрофию и аномальное развитие нейронов и глии. В норме mTORC1-сигналинг контролируется ингибиторными белками - продуктами генов-супрессоров (TSC1, TSC2, DEPDC5, NPRL2, NPRL3 и др.). Мутации, снижающие функцию этих генов (гетерозиготные LOF), «снимают тормоза» с mTORC1 и ведут к локальной гиперактивации пути. С другой стороны, прямые активирующие мутации (GOF) в компонентах mTOR-каскада (например, в самом гене MTOR, либо в его регуляторах AKT3, PIK3CA, RHEB и т.п.) также приводят к гиперактивному mTORC1 [1, 13].

Ниже рассмотрены ключевые гены mTOR-сигнального пути в контексте детских эпилепсий и ФКД:

TSC1/TSC2 (туберозный склероз). Гетерозиготные LOF-мутации в генах TSC1 или TSC2 вызывают аутосомно-доминантный синдром туберозного склероза (TSC), при котором в различных органах формируются доброкачественные гамартомы. В мозге TSC характеризуется множественными корковыми туберами - очагами дисплазии, по строению практически неотличимыми от ФКД IIb. Тубер представляет собой участок коры с утратой нормальной ламинации, с гигантскими атипичными нейронами и глиальными гигантскими клетками (аналог баллонных клеток). Нейроны в туберах демонстрируют избыточную активность mTORC1 (обнаруживается по высокой экспрессии фосфорилированного рибосомального белка S6) [13]. Клинически около 85 - 90% детей с TSC испытывают эпилептические приступы, причём у большинства они начинаются в первые три года жизни. Часто дебют - синдром Веста (инфантильные спазмы) или фокальные приступы. Несмотря на то что TSC1/TSC2 - мутации присутствуют во всех клетках организма, далеко не вся кора превращается в туберы - возникает вопрос о «втором ударе». Согласно гипотезе Кнудсона, для образования гамартомы требуется повреждение обоих аллелей гена-супрессора. Однако в большинстве случаев вторую мутацию не обнаруживают; считается, что гаплоинсуффициентности по TSC1/2 (т.е. 50% недостатка белка) достаточно, чтобы вызвать формирование тубера. Таким образом, туберы при TSC можно рассматривать как множественные ФКД, генетически обусловленные наследственным дефектом mTOR-супрессора. По современной классификации их относят к мальформациям коры развития (MCD), а гистологически - к аналогам FCD IIb. Эпилепсия при туберозном склерозе имеет структурно-генетическую этиологию: структурный компонент - дисплазии (туберы), генетический - мутант TSC1/2. Понимание этого механизма привело к новым подходам терапии: например, применение ингибиторов mTOR (рапамицин, эверолимус) у пациентов с TSC снижает частоту приступов в ряде случаев, подтверждая, что гиперактивность mTORC1 лежит в основе эпилептогенеза [4, 13].

DEPDC5 (комплекс GATOR1). Ген DEPDC5, открытый в 2013 г., сегодня рассматривается как одна из наиболее частых генетических причин фокальной эпилепсии. DEPDC5 кодирует компонент тормозящего комплекса GATOR1, который подавляет mTORC1 при дефиците аминокислот. Мутации DEPDC5 наследуются аутосомно-доминантно и ведут к гаплоинсуффициентности (нехватке белка DEPDC5 примерно на 50%) [15]. Фенотипы при этом очень вариабельны: у разных носителей одной мутации могут быть разные типы приступов и разная тяжесть, а в ~35% случаев эпилепсия вообще не развивается (неполная пенетрантность ~65%). Чаще всего DEPDC5 - варианты вызывают семейные фокальные эпилепсии с вариабельными очагами (FFEVF) - у родственников могут отмечаться припадки, исходящие из разных долей мозга (лобные, височные, теменные и т.д.). У ~28% пациентов с мутацией DEPDC5 на МРТ выявляются структурные мальформации - чаще всего небольшие очаги корковой дисплазии (например, FCD IIa или так называемые дисплазии «дно борозды», bottom-of-sulcus). Гистологически у оперированных носителей DEPDC5 подтверждались как ФКД IIa, так и ФКД I. Недавно опубликовано исследование 9 детей с бивалентными missense-вариантами DEPDC5: у всех отмечалась врождённая макроцефалия, тяжёлая эпилепсия первых месяцев жизни и обширная двусторонняя полимикрогирия [7, 15].

MTOR (синдром Смит–Кингсмора). Герминогенные мутации в самом гене MTOR встречаются крайне редко, так как конституционное повышение активности mTOR, видимо, нарушает развитие эмбриона. Тем не менее, описан редкий синдром Смит–Кингсмора (Smith–Kingsmore) - мозаичная (частичная) гермлайн-мутация MTOR, приводящая к врождённой мегалоэнцефалии, эпилепсии и задержке развития. По сути, это наследственная mTOR-опатия с системными проявлениями. В головном мозге такие дети могут иметь очаговые изменения на МРТ, сходные с ФКД [11]. Таким образом, даже гиперактивные мутации MTOR могут быть совместимы с жизнью, если присутствуют мозаично, и приводят к MCD/эпилепсии у детей (хотя и системной, а не строго изолированной) [6, 13].

Помимо указанных, к генам mTOR-каскада, ассоциированным с эпилепсией, относятся NPRL2 и NPRL3 (две другие субъединицы комплекса GATOR1): их мутации фенотипически похожи на DEPDC5 и выявляются в семьях с семейной фокальной эпилепсией (некоторые случаи FFEVF) [7, 9]. Также заслуживает упоминания ген PTEN - ингибитор PI3K/АКТ пути: врождённые мутации PTEN вызывают синдромы с макроцефалией, аутизмом и эпилепсией (например, синдром Каудена) [8]. У части пациентов с PTEN-ассоциированными синдромами МРТ выявляет диффузные корковые нарушения развития (полимикрогирия, гетеротопии). Наконец, описаны редкие аутомно-рецессивные дефекты генов сигнальной системы mTOR: например, мутации STRADA (синдром PMSE) или KPTN (синдром мегалоэнцефалии с эпилепсией). Эти случаи выходят за рамки обзора, но общая черта у всех - гиперактивность пути mTORC1 как основа патогенеза MCD и эпилептогенеза [13].

Подытоживая, фокальные кортикальные дисплазии II типа - это “mTOR-опатии”. Гиперактивация mTORC1 может достигаться двумя путями: (1) LOF-мутациями ингибиторов (TSC1, TSC2, DEPDC5 и др.); (2) GOF-мутациями активаторов (MTOR, АКТ3, PIK3CA и др.), возникающими мозаично в конкретной зоне коры [1, 8]. Оба механизма приводят к схожему конечному эффекту: локальной гиперплазии и дезорганизации коры с появлением гигантских атипичных нейронов и глиальных клеток, что проявляется на МРТ (утолщение коры, размытие границы серого-белого вещества) и подтверждается гистологией (FCD IIa/IIb) [10, 11]. Клинически mTOR-опатии обычно вызывают тяжёлые фокальные эпилепсии у детей, резистентные к противосудорожным средствам. В новой классификации эпилепсий ILAE 2022 такие случаи относят к структурно обусловленным фокальным эпилепсиям (этиологический фактор - MCD), а при известной мутации дополнительно уточняют ген (например, “структурно-генетическая эпилепсия при DEPDC5-ассоциированной ФКД”) [7, 3, 14, 15]. Это подчёркивает, что для оптимального ведения пациентов необходим комплексный диагноз, учитывающий и морфологию (ФКД на МРТ/гистологии), и молекулярную причину (дефектный ген). Такой подход уже предлагается в обновлённой классификации ФКД: помимо гистопатологии, рекомендуется включать результаты нейровизуализации и генетического тестирования.

Мутации генов ионных каналов: пример SCN1A. Наряду с мальформациями развития, значительную долю детских эпилепсий составляют наследственные каналопатии - мутации в генах ионных каналов, рецепторов и т.д. Эти мутации, как правило, не вызывают видимых аномалий структуры мозга, но приводят к гипервозбудимости нейронных сетей и развитию эпилептических энцефалопатий (ЭЭЭ). Классический пример - ген SCN1A, кодирующий  $\alpha$ -субъединицу натриевого канала. Более 90% пациентов с синдромом Драве (тяжёлая миоклоническая

эпилепсия младенчества) имеют мутацию SCN1A, причём в ~80–90% случаев мутация возникает de novo [4]. В рамках классификации ILAE 2022 синдром Драве относится к развитийно-эпилептическим энцефалопатиям (DEE) с дебютом в инфантильном возрасте, этиология - генетическая (мутация SCN1A), структура мозга при этом нормальная [3, 12, 14, 16]. Примечательно, что разновидность мутации SCN1A не определяет тяжесть синдрома Драве. В частности, у пациентов с Драве выявлены и nonsense/frameshift-мутации, и миссенс-замены, причём прогноз в целом зависит не от типа варианта, а от того, достаточно ли он нарушил функцию натриевого канала. В пределах одной семьи одна и та же мутация SCN1A может приводить к разным фенотипам: например, описаны семьи, где часть носителей имела лишь фебрильные припадки в детстве, другие - очаговую эпилепсию, а третьи - полный синдром Драве [16]. Такое явление объясняется неполной пенетрантностью и влиянием модификаторных факторов. Как отмечают специалисты, даже у пациентов с диагнозом Драве наблюдается значительная вариабельность начала и выраженности симптомов, а «тип мутации или локус мутации недостаточны, чтобы предсказать тяжесть заболевания» [12].

Интересно рассмотреть вопрос: как каналопатии связаны с ФКД, в большинстве случаев - никак, это параллельные механизмы. SCN1A-мутации сами по себе не вызывают морфологических дисплазий коры, а проявляются «функциональной» гиперэксцитабельностью. Однако в клинике встречаются сложные случаи двойной патологии, когда у одного пациента сочетаются оба механизма: генетическая энцефалопатия и структурная мальформация. Например, описаны дети с синдромом Драве, у которых на МРТ обнаруживались очаги ФКД; с другой стороны, среди пациентов с ФКД (особенно I типа) при секвенировании иногда находят наследственные варианты в генах ионных каналов или рецепторов [11, 12]. В частности, упоминается, что редкие патологические варианты SCN1A, SCN2A, GABRG2 выявлялись у отдельных больных с фокальными эпилепсиями и дисплазией. Скорее всего, в подобных ситуациях имеет место неблагоприятное наложение двух факторов - врождённой каналопатии и локальной MCD, которые вместе утяжеляют эпилептический фенотип. Другой пример - CNTNAP2, кодирующий нейрональный белок CASPR2. Рецессивные мутации CNTNAP2 в популяциях с частыми родственными браками приводят к синдрому «корковая дисплазия - фокальная эпилепсия» (CDFE): дети имеют раннюю локализованную эпилепсию, тяжелое нарушение речи и аутистические черты [17]. У них на МРТ обычно видны двусторонние дисплазии в лобно-височных отделах, а гистологически - диффузные аномалии нейронной архитектуры [11]. Особенности - макроцефалия, рефрактерные приступы с ~1 года, отсутствие эффекта резекционной хирургии. Аналогичным путём реализуются гомозиготные мутации DEPDC5 (см. выше) и некоторых других генов-ингибиторов mTOR: полная утрата функции гена в организме вызывает у ребёнка чрезвычайно тяжелую энцефалопатию с множественными пороками коры. Основная масса генетически детерминированных ФКД у детей - это доминантные (гетерозиготные) мутации de novo, риск повторения которых в семье невелик [18]. Тем не менее, родителям детей с мутантами DEPDC5, SCN1A и ряда других генов рекомендуется молекулярно-генетическое обследование: в ~5–10% случаев один из родителей может являться мозаичным носителем мутации (не проявляя болезни) и передать её следующему ребёнку [6, 16]. Факт неполной пенетрантности (например, ~35% носителей DEPDC5 не имеют эпилепсии) усложняет генетическое

консультирование, поэтому семьи нуждаются в ведении специалистами-генетиками [7, 15].

### **Обобщение и заключение.**

Генетические детерминанты ФКД у детей - это сложное переплетение моногенных мутаций и нарушений развития мозга. Основные выводы современных исследований: путь mTOR - ключевое звено патогенеза ФКД II, почти все спорадические случаи FCD IIa/IIb обусловлены гиперактивацией mTORC1 в поражённом участке. Это достигается либо соматическими GOF-мутациями (MTOR, AKT3, PIK3CA и т.д.), либо наследственной LOF-мутацией ингибитора (TSC1/2, DEPDC5)[1]. В результате возникает локальная гиперплазия аномальных клеток - гистологическая картина ФКД II [10]. То же явление лежит в основе туберозного склероза (множественные FCD IIb по генетическим причинам) и половинных поражений (гемимегалоэнцефалия). Эти открытия открывают перспективы таргетной терапии: ингибиторы mTOR уже применяются при TSC и в экспериментах улучшают исходы при моделях ФКД.

В отличие от мозговых мозаичных мутаций, дающих явный очаг на МРТ, наследственные мутации обычно вызывают эпилепсию без очевидных изменений на нейровизуализации [6]. Например, носители LOF-мутаций GATOR1-комплекса (DEPDC5, NPRL2/3) часто имеют нормальную МРТ [9, 11]. Тем не менее, у них могут быть микроскопические зоны корковой дизгенезии, неразличимые стандартными методами (выявляются лишь при тонкой постобработке снимков или после операции). Граница между генетической и структурной эпилепсией в таких случаях размыта - ген вызывает структурный дефект, а тот вызывает эпилепсию. Предложено использовать термин эпилепсий вследствие мальформаций развития коры (включая ФКД), подчёркивая дуализм их причин. Для многих эпилептических генов характерна фенотипическая вариабельность и неполная пенетрантность. Так, мутации SCN1A могут приводить к совершенно разным синдромам: у одних пациентов - только фебрильные судороги, у других - генетически генерализованная эпилепсия, у третьих - тяжёлый Драве [16]. DEPDC5-мутации вызывают у одних носителей доброкачественную роландическую эпилепсию, у других - злокачественные инфантильные спазмы или эпилепсию Леннокса-Гасто [7, 18]. Даже идентичные мутации в одной семье могут проявиться по-разному. Это означает, что помимо "главного" гена, на клинику влияют полигенные и средовые факторы. На данный момент прослеживаются некоторые корреляции: изолированные ФКД II почти всегда связаны с генами mTOR-каскада (либо соматическими, либо наследственными). Напротив, ФКД I: существенных общих генетических факторов для неё не найдено. Возможные причины - многообразие малых мутаций или влияния среды, не улавливаемые существующими методами. ФКД III по определению вторична и её генетика - это генетика основного процесса (опухоли, сосудистой мальформации и т.п.) [10].

Подводя итог, генетический подход преобразил представления о фокальных кортикальных дисплазиях у детей. Из категории «идиопатических» случаев, объяснимых лишь постфактум гистологией, ФКД превратились в конкретные диагнозы с известными молекулярными драйверами. Генотип-фенотипические корреляции становятся всё точнее, особенно для ФКД II [10]. Эксперты ILAE отмечают, что интеграция морфологических, электро-клинических и генетических данных улучшает классификацию и результаты лечения ФКД [3, 14]. Поэтому в крупных центрах эпилептологии уже внедряется практика, при которой каждому пациенту с лекарственно-резистентной эпилепсией (особенно при планировании

хирургии) проводят углублённое генетическое обследование и мультидисциплинарный разбор диагноза. Такой подход даёт надежду на более успешное излечение и контроль эпилепсии для каждого ребёнка с ФКД.

#### Список литературы

1. Baldassari S, Ribierre T, Marsan E, Adle-Biassette H, Ferrand-Sorbets S, Bulteau C, et al. Dissecting the genetic basis of focal cortical dysplasia: a large cohort study. *Acta Neuropathol* 2019;138:885–900. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02061-5>.
2. Balestrini S, Barba C, Thom M, Guerrini R. Focal cortical dysplasia: a practical guide for neurologists. *Pract Neurol* 2023;23:293–302. <https://doi.org/10.1136/pn-2022-003404>.
3. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters H V., Palmini A, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission1. *Epilepsia* 2011;52:158–74. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x>.
4. Bychkova E, Dorofeeva M, Levov A, Kislyakov A, Karandasheva K, Strelnikov V, et al. Specific Features of Focal Cortical Dysplasia in Tuberous Sclerosis Complex. *Curr Issues Mol Biol* 2023;45:3977–96. <https://doi.org/10.3390/cimb45050254>.
5. Choi SA, Kim KJ. The Surgical and Cognitive Outcomes of Focal Cortical Dysplasia. *J Korean Neurosurg Soc* 2019;62:321–7. <https://doi.org/10.3340/jkns.2019.0005>.
6. Gerasimenko A, Baldassari S, Baulac S. mTOR pathway: Insights into an established pathway for brain mosaicism in epilepsy. *Neurobiol Dis* 2023;182:106144. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106144>.
7. Gu C, Wei X, Yan D, Cai Y, Li D, Shu J, et al. <scp>DEPDC5</scp> plays a vital role in epilepsy: Genotypic and phenotypic features in cohort and literature. *Epileptic Disorders* 2024;26:341–9. <https://doi.org/10.1002/epd2.20223>.
8. Iffland PH, Crino PB. Focal Cortical Dysplasia: Gene Mutations, Cell Signaling, and Therapeutic Implications. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 2017;12:547–71. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-052016-100138>.
9. Iffland PH, Everett ME, Cobb-Pitstick KM, Bowser LE, Barnes AE, Babus JK, et al. NPRL3 loss alters neuronal morphology, mTOR localization, cortical lamination and seizure threshold. *Brain* 2022;145:3872–85. <https://doi.org/10.1093/brain/awac044>.
10. Jesus-Ribeiro J, Pires LM, Melo JD, Ribeiro IP, Rebelo O, Sales F, et al. Genomic and Epigenetic Advances in Focal Cortical Dysplasia Types I and II: A Scoping Review. *Front Neurosci* 2021;14. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.580357>.
11. Lorio S, Adler S, Gunny R, D'Arco F, Kaden E, Wagstyl K, et al. MRI profiling of focal cortical dysplasia using multi-compartment diffusion models. *Epilepsia* 2020;61:433–44. <https://doi.org/10.1111/epi.16451>.
12. Marini C, Scheffer IE, Nabbout R, Suls A, De Jonghe P, Zara F, et al. The genetics of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011;52:24–9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.02997.x>.
13. Moloney PB, Cavalleri GL, Delanty N. Epilepsy in the mTORopathies: opportunities for precision medicine. *Brain Commun* 2021;3. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab222>.
14. Najm I, Lal D, Alonso Vanegas M, Cendes F, Lopes-Cendes I, Palmini A, et al. The <scp>ILAE</scp> consensus classification of focal cortical dysplasia: An update proposed by an ad hoc task force of the <scp>ILAE</scp> diagnostic methods commission. *Epilepsia* 2022;63:1899–919. <https://doi.org/10.1111/epi.17301>.

15. Ochoa-Urrea M, Butler EA, Bruenger T, Leu C, Boßelmann CM, Najm IM, et al. Insights Into DEPDC5 -Related Epilepsy From 586 People. *Neurology* 2025;105. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000214235>.
16. Sadleir LG, Mountier EI, Gill D, Davis S, Joshi C, DeVile C, et al. Not all SCN1A epileptic encephalopathies are Dravet syndrome. *Neurology* 2017;89:1035–42. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004331>.
17. Strauss KA, Puffenberger EG, Huentelman MJ, Gottlieb S, Dobrin SE, Parod JM, et al. Recessive Symptomatic Focal Epilepsy and Mutant Contactin-Associated Protein-like 2. *New England Journal of Medicine* 2006;354:1370–7. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052773>.
18. Ververi A, Zagaglia S, Menzies L, Baptista J, Caswell R, Baulac S, et al. Germline homozygous missense DEPDC5 variants cause severe refractory early-onset epilepsy, macrocephaly and bilateral polymicrogyria. *Hum Mol Genet* 2023;32:580–94. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac225>.