



DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.4.051>
УДК 616.8-07 616.8-08

Савченко М.А., Куликова С.Л., Лихачев С.А.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Savchenko M., Kulikova S., Likhachev S.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Генетические аспекты фокальных кортикальных дисплазий и их электроэнцефалографические особенности: литературный обзор

Focal Cortical Dysplasia Genetics and EEG-Features:
A Literature Review

Резюме

Фокальная кортикальная дисплазия – одна из наиболее частых причин эпилепсии (около 14%).

Проанализированы публикации о генетических основах и ЭЭГ-особенностях эпилепсии при фокальных кортикальных дисплазиях. Из систематического обзора Joana Jesus Ribeiro и соавторов (2021) известно, что данных о генетических основах ФКД 1-го типа недостаточно, так как мутации могут присутствовать в еще не распознанных генах. Кроме того, мутации могут влиять на некодирующие области генома, что может быть обнаружено в будущем путем глубокого секвенирования генома. Другое альтернативное объяснение заключается в том, что низкая плотность клеток, несущих патологические варианты (дисморфичные нейроны и баллонные клетки), в образце ткани может приводить к мозаицизму мозга ниже порогового уровня обнаружения.

Для ФКД типа II (особенно IIb) в систематическом обзоре Joana Jesus Ribeiro и соавторов (2021) были идентифицированы множественные соматические, зародышевые и соматические мозаичные мутации в генах, связанных с путем mTOR.

Согласно данным, полученным К.Ю. Мухиным (2016), а также Epitashvili и соавторами (2018), ФКД 1-го типа не имеет четких ЭЭГ-особенностей. У большинства пациентов с ФКД I типа возникает необходимость применения инвазивных электродов для более четкой локализации зоны дисплазии, которую зачастую очень сложно определить. При ФКД II типа, особенно IIb, наблюдаются высокоспецифичные изменения на ЭЭГ – фокальные эпилептиформные разряды на фоне нерегулярного замедления (FEDOIS).

Отдельную область интереса представляют ФКД III типа, систематические данные о которых практически отсутствуют.

Ключевые слова: фокальная кортикальная дисплазия, эпилепсия, генетика, электроэнцефалограмма.

Abstract

Focal cortical dysplasia is one of the most common causes of epilepsy (about 14%). Authors analyzed the publications about the genetic basis and EEG features of epilepsy in focal cortical dysplasia.

From a systematic review Joana Jesus Ribeiro et al. (2021), is known that there is a lack of information on the genetic basis of FCD type 1, since mutations may present in genes that have not been recognized. In addition, mutations can affect non-coding regions of the genome, which can be detected in the future by deep sequencing of the genome. Another alternative explanation is that the low density of cells carrying pathological variants (dysmorphic neurons and balloon cells) in the tissue sample may result in brain mosaicism. For FCD type II (especially IIb), a systematic review by Joana Jesus Ribeiro et al. (2021) identified multiple somatic and germline mutations in genes associated with the mTOR pathway.

According to K. Mukhin (2016) and Epitashvili (2018) findings, type 1 FCD does not have clear EEG features. In most patients with type I FCD, it is necessary to use invasive electrodes for localization of the dysplasia zone, complex to determine. Type II FCD, especially IIb, show highly specific changes on the EEG – frequent epileptiform discharges on irregular slow (FEDOIS).

A separate area of interest is represented by type III FCDs, there is a lack of systematic information on its genetics and EEG-findings.

Keywords: focal cortical dysplasia, epilepsy, genetics, electroencephalogram.

Фокальная кортикальная дисплазия (ФКД) – это заболевание из гетерогенной группы аномалий развития коры головного мозга, характеризующееся нарушением пролиферации нейронов и нарушением архитектоники коры. Является одной из наиболее частых причин эпилепсии (до 14%), может сочетаться со склерозом гиппокампов и кортикальными глионейрональными опухолями. Впервые термин применен Teylor в 1971 г. [1, 2, 4, 19, 23, 26].

По мере накопления данных в 2011 г. с целью патоморфологического разделения подтипов ФКД, имеющих различные клинические, электроэнцефалографические, радиологические, молекулярно-генетические характеристики и прогноз, Международная противоэпилептическая лига (ILAE) опубликовала свой первый международный консенсус по классификации ФКД. Согласно данному консенсусу все ФКД были разделены на 3 типа: изолированные (ФКД тип I и ФКД тип II) и дисплазии, ассоциированные с иной структурной патологией мозга (ФКД тип III) – с гиппокампальным склерозом, глионевральными опухолями, сосудистыми мальформациями, повреждением мозга, возникшем на ранних этапах развития ребенка (постишемическим, постинфекционным, посттравматическим и др.). Каждый из трех типов ФКД был дополнительно разделен на подтипы [3].

Большинство исследований о генетической природе ФКД включают малое количество пациентов. Систематический обзор Joana Jesus Ribeiro и соавторов (2021 г.) включал 648 пациентов с ФКД 1-го и 2-го типа. По данным систематического обзора, мутации в зародышевых линиях PCDH19, SCN1A, KCNT1, STXBP1, DEPDC5, NPRL2 и соматические STXBP1 AKT3, DEPDC5, SLC35A2 варианты были зарегистрированы у пациентов с ФКД I типа, затрагивая очень разнообразный спектр генов [4].



Патогенные варианты в гене протокадгерина 19 (PCDH19), локализованном в Xq22, первоначально были зарегистрированы у женщин с эпилепсией и умственной отсталостью и в небольшом проценте фенотипом синдрома Драве (Kurian et al., 2018) [5].

Он экспрессируется во время развития мозга и, как полагают, участвует в миграции нейронов и установлении синаптических связей (Kurian et al., 2018) [5]. Ионные каналопатии, такие как субъединица $\alpha 1$ -натриевого канала (SCN1A) и ген натрия-активированного калиевого канала (KCNT1), обычно связанные с синдромом Драве и аутосомной доминантной ночной лобной эпилепсии, соответственно, могут сочетаться с гистологически подтвержденным ФКД (Barba et al., 2014; Rubboli et al., 2019) [6].

Неизвестно, является ли сосуществование этих двух высокоэпилептогенных субстратов случайным или причинно-следственным. Варианты зародышевой линии и дисплазия-специфический мозаицизм STXBP1 также были вовлечены в ФКД типа I (Weckhuysen et al., 2013; Uddin et al., 2017). STXBP1 кодирует синтаксин-связывающий белок, который играет важную роль в высвобождении нейромедиаторов посредством регуляции синтаксина (Uddin et al., 2017) [7]. Сообщалось также о нарушении пути mTOR-мутациями в родственных генах (AKT3, DEPDC5, NPRL2) (Baulac et al., 2015; Weckhuysen et al., 2016; Baldassari et al., 2019a) [8].

SLC35A2 (локус Xp11.23) кодирует переносчик UDP-галактозы, который позволяет транспортировать галактозу, необходимую для гликозилирования (Winawer et al., 2018) [8]. Несинонимичные варианты в SLC35A2 были обнаружены в ткани ФКД I, но не в крови, и были идентифицированы как патогенные. В нескольких исследованиях ФКД типа I не удалось найти соматические мутации в генах, связанных с путем mTOR (Jansen et al., 2015; Nakashima et al., 2015; Moller et al., 2016; Sim et al., 2016) [9] и N-геном SLC35A2, связанного с путем гликозилирования (Baldassari et al., 2019b; Sim et al., 2019) [10]. Функциональная оценка активности комплекса 1 mTOR (mTORC1) в ткани ФКД I также противоречива. В то время как некоторые авторы наблюдали гиперактивацию пути PI3K/AKT/mTOR (Conti et al., 2015; Weckhuysen et al., 2016) [11], другие сообщили об отсутствии явной иммунореактивности фосфо-S6 в образцах ФКД I (Nakashima et al., 2015; Winawer et al., 2018).

Имеющиеся данные не позволяют сделать надежный вывод о лежащем в основе патогенетическом механизме ФКД типа I [12].

Причиной кортикальных дисплазий являются соматические мутации, активирующие путь mTOR в предшественниках телэнцефала (D’Gama et al., 2017) [13]. Результирующий фенотип будет зависеть от пораженного клеточного типа и времени мутационного события во время кортикогенеза. При этом мутации, возникающие позже, вызывают более мелкие очаговые пороки (Marsan and Baulac, 2018). Исходя из этого сценария ФКД II, туберы (комплекс туберозного склероза) и гемимегалэнцефалия (HME) имеют общие характерные признаки, такие как кортикальная дисламинация, дисморфичные нейроны и баллонные клетки, представляют собой континуум одного и того же связанного с mTOR расстройства развития коры с более высокой частотой мозаицизма клеток мозга при HME по сравнению с ФКД II (D’Gama et al., 2015; Jansen et al., 2015; Mirzaa et al., 2016; Marsan, Baulac, 2018; Baldassari et al., 2019b; Sim et al., 2019) [14].

В то время как точная генетическая основа ФКД типа I остается неизвестной, для ФКД типа II были идентифицированы множественные соматические, зародышевые и соматические мозаичные мутации в генах, связанных с путем mTOR. В большинстве исследований сообщалось о несинонимичном однонуклеотидном варианте в конкретном гене. MTOR и DEPDC5 были наиболее часто поражаемыми генами при ФКД типа II с различными мутационными механизмами. Единичные соматические активирующие мутации в MTOR (Leventer et al., 2015; Lim et al., 2015; Nakashima et al., 2015; Mirzaa et al., 2016; Moller et al., 2016) и мутации зародышевой линии и мозаичные мутации второго удара в DEPDC5 (Baulac et al., 2015; Carvill et al., 2015; Scerri et al., 2015; Ribierre et al., 2018; Lee et al., 2020) приводят к избыточной передаче сигналов mTOR. Данные подтверждены в экспериментальных моделях на мышах [15, 16].

Тем не менее значительная часть пациентов остается с отрицательными результатами секвенирования. Мутации могут присутствовать в еще не распознанных генах, как подчеркнули Zhang et al. Идентифицированы новые гены-кандидаты (IRS1, RAB6B, ZNF337, RALA, HTR6) (Zhang et al., 2020) [17], которые могут влиять на путь mTOR. Кроме того, эти мутации могут влиять на некодирующие области генома, что может быть обнаружено в будущем путем глубокого секвенирования генома (Sim et al., 2019) [18]. Другое альтернативное объяснение заключается в том, что низкая плотность клеток, несущих патологические варианты (дисморфичные нейроны и баллонные клетки), в образце ткани может приводить к мозаицизму мозга ниже порогового уровня обнаружения (Baldassari et al., 2019b). Чем выше плотность дисморфных нейронов и баллонных клеток, тем выше будет нагрузка мутаций и, следовательно, вероятность обнаружения вариантов (Baldassari et al., 2019b; Lee et al., 2020) [10].

Применение других методов, помимо секвенирования, таких как массивы с высоким разрешением, может выявить небольшие структурные варианты, такие как дупликации или делеции генов и хромосомные перестройки (Baldassari et al., 2019b). Комбинирование секвенирования одноклеточной ДНК/РНК, а также метиломного и протеомного анализа может иметь важное значение для расшифровки этиологии ФКД [10].

ФКД – зона постоянного эпилептогенеза. Nino Epitashvili и соавт. (2018) обследовали 71 пациента с эпилепсией, вызванной ФКД детского и взрослого, сравнивая их с группой пациентов с симптоматической эпилепсией другой этиологии (группа контроля составила 43 человека). Изучали биоэлектрическую активность головного мозга при скальповой ЭЭГ в состоянии бодрствования и сна в течение 30 минут.

Выявили 6 ЭЭГ-маркеров, характерных для ФКД:

- серии повторяющихся ритмичных спайков / острых волн 4–10 Гц длительностью 1–4 с;
- квазинепрерывные, более медленные, ритмичные острые волны 2–7 Гц;
- всплески ритмичной быстроволновой активности или FRBEA;
- повторяющиеся разряды продолжительностью 5 секунд и более;
- продолженная эпилептиформная активность, занимающая 80% записи;
- полиспайки.



Данные ЭЭГ-особенности, по данным Nino Epitashvili и соавт., с одинаковой частотой выявляются у пациентов с ФКД I-го и 2-го типа как в детском, так и во взрослом возрасте [19].

В отличие от ФКД IIb типа, ФКД I типа не имеют специфических изменений на ЭЭГ. При ФКД I типа достоверно чаще наблюдается замедление основной активности фоновой записи, а также периодическое неритмическое или продолженное региональное замедление. При данном типе дисплазии патологические неэпилептиформные паттерны обычно более выражены и чаще встречаются, чем эпилептиформная активность, и могут иметь большее диагностическое значение. Речь идет о 3 основных патологических проявлениях на ЭЭГ:

1. Периодическое (редко – постоянное) неритмическое замедление в зоне дисплазии.
2. Редукция физиологической бета-активности на стороне дисплазии.
3. Редукция физиологических паттернов сна на стороне дисплазии (обычно сонных веретен) [20].

По мнению P. Krsek и соавт. (2009), характерных ЭЭГ-паттернов для пациентов с ФКД I типа не существует. Вместе с тем авторы также выделяют 3 основных ЭЭГ-проявления данной дисплазии:

- периодическое неритмическое замедление, чаще в височных/затем височных отведениях;
- асимметрия основной активности фона;
- феномен вторичной билатеральной синхронизации [21].

Эпилептиформная пик-волновая активность не всегда регистрируется со скальпа у пациентов с ФКД I типа. Она может быть представлена редкими низкоамплитудными острыми волнами и комплексами острая – медленная волна как в бодрствовании, так и во сне. Однако у детей раннего возраста при высокой частоте и полиморфизме приступов (включая «псевдогенерализованные» приступы) эпилептиформная активность может быть очень выраженной, высокоамплитудной и крайне высокого индекса. В этом случае характерно появление мультирегиональной пик- и полипик-волновой активности в сочетании с диффузными разрядами со значительным нарастанием во время сна. «Переброс» эпилептиформной активности с больной гемисферы на здоровую (феномен вторичной билатеральной синхронизации) может происходить бесчисленное количество раз за время продолженного видео-ЭЭГ-мониторинга, что нередко обуславливает развитие тяжелых когнитивных и поведенческих нарушений у детей [22].

У большинства пациентов с ФКД I типа возникает необходимость применения инвазивных электродов для более четкой локализации зоны дисплазии, которую зачастую очень сложно определить по данным МРТ. Большинство авторов подчеркивают, что далеко не всегда интриткальная эпилептиформная активность на ЭЭГ точно соответствует зоне дисплазии по данным МРТ [23].

При ФКД IIb типа наблюдаются высокоспецифичные изменения на ЭЭГ. Именно для данного типа дисплазии характерны фокальные эпилептиформные разряды на фоне нерегулярного замедления (frequent epileptiform discharges on irregular slow, FEDOIS) – речь идет о повторяющихся региональных быстрых спайках и высокоамплитудных комплексах «пик – волна», которые чередуются с периодами уплощения

биоэлектрической активности. В фазу REM-сна эпилептиформная активность значительно уменьшается или исчезает полностью. Данный тип эпилептиформной активности (FEDOIS) высокоспецифичен для ФКД IIb типа. В фазу медленного сна наблюдается нарастание эпилептиформной активности, увеличение ее амплитуды и распространение на соседние регионы. Данный паттерн встречается на ЭЭГ даже у пациентов с отсутствием эпилептических приступов и обнаружением ФКД при МРТ-исследовании [24]. Однако, по мнению L. Tassi и соавт. (2010), только иктальная активность может с высокой вероятностью указывать на локализацию дисплазии [25].

ФКД основания борозды маленьких размеров могут не давать никаких электрографических признаков на поверхностной ЭЭГ [23].

При наличии мультирегиональной и диффузной эпилептиформной активности высокого индекса у пациентов с ФКД I типа для более точной локализации очага рекомендуется проводить исследование по системе «10–10» и с применением референтного экстракраниального электрода (например, с плеч). Появление эпилептиформной активности (спайки, острые волны, комплексы «пик – волна») в передних отведениях при ФКД I типа далеко не всегда свидетельствует о патологических изменениях в лобной коре: нередко наблюдается распространение эпилептиформной активности из задних отделов кпереди («ирритативные спайки»). Также нередко встречается распространение эпилептиформной активности из задних отделов патологической гемисферы в задние отделы здорового полушария, что, как правило, не свидетельствует о биокципитальном поражении по данным МРТ [24]. Однако по данным поверхностной ЭЭГ у пациентов именно с ФКД I типа установить границы дисплазии в большинстве случаев невозможно. Длительный предхирургический видео-ЭЭГ-мониторинг, выполненный по системе «10–10», с обязательной регистрацией приступов, может повысить информативность относительно локализации, однако строго обязательным условием является корреляция с клиническими данными и результатами МРТ (клинико-электро-анатомическая корреляция) [21].

По данным Marco Giulioni и соавт. (2018), ФКД типа IIIa является отдельным эпилептогенным очагом и, следовательно, индивидуальным паттерном заболевания. Dührsen et al. сообщают, что пациенты с ФКД IIIa (комбинация HS и ФКД типа I в височном полюсе) имели значительно лучший исход приступов после AMTLR, чем пациенты только с HS. Эти результаты ставят под сомнение первоначальное описание ФКД IIIa, в котором основным субстратом заболевания, определяющим исход заболевания, является склероз гиппокампа.

Приступная ЭЭГ у пациентов с ФКД зависит от характера эпилептических приступов. Наиболее характерным типом приступов для ФКД (особенно I типа) являются периодические спазмы. Обычно ЭЭГ спазма проявляется разрядом диффузных высокоамплитудных медленных волн с последующим падением амплитуды фона. При периодических спазмах ЭЭГ-паттерну спазма может предшествовать региональная эпилептиформная активность [26].

Корсаков и соавт. (2019) выделили два типа начала иктального паттерна на ЭЭГ у детей с ФКД: генерализованный и локальный. Показано,



что совпадение зон проявления иктальной и интериктальной активности на ЭЭГ чаще выявляется у пациентов с локальным типом начала иктального паттерна. Выявлены корреляции типов ФКД с характерными проявлениями начала иктального паттерна: локальный тип начала иктального паттерна чаще наблюдается при ФКД II типа, тогда как генерализованный тип – при ФКД I и III типов. Не удалось выявить специфичности проявления типа начала иктального паттерна в зависимости от локализации и распространенности поражения головного мозга.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Авторами были проанализированы публикации о генетических основах и ЭЭГ-особенностях ФКД.

Из систематического обзора Joana Jesus Ribeiro и соавт. (2021) известно, что данных о генетических основах ФКД 1-го типа недостаточно, так как мутации могут присутствовать в еще не распознанных генах. Кроме того, мутации могут влиять на некодирующие области генома, что может быть обнаружено в будущем путем глубокого секвенирования генома. Другое альтернативное объяснение заключается в том, что низкая плотность клеток, несущих патологические варианты (дисморфные нейроны и баллонные клетки), в образце ткани может приводить к мозаицизму мозга ниже порогового уровня обнаружения.

Для ФКД типа II (особенно IIb) в систематическом обзоре Joana Jesus Ribeiro и соавт. (2021) были идентифицированы множественные соматические, зародышевые и соматические мозаичные мутации в генах, связанных с путем mTOR.

Согласно данным, полученным К.Ю. Мухиным (2016), а также Epitashvili и соавт. (2018), ФКД 1-го типа не имеет четких ЭЭГ-особенностей. У большинства пациентов с ФКД I типа возникает необходимость применения инвазивных электродов для более четкой локализации зоны дисплазии, которую зачастую очень сложно определить. При ФКД II типа, особенно IIb, наблюдаются высокоспецифичные изменения на ЭЭГ – фокальные эпилептиформные разряды на фоне нерегулярного замедления (FEDOIS).

Отдельную область интереса представляют ФКД III типа, систематические данные о которых практически отсутствуют.

Вклад авторов: Куликова С.Л. – концепция и дизайн исследования; Савченко М.А. – обзор литературы; Лихачев С.А. – редактирование.

Authors' contribution: Kulikova S. – research concept and design; Savchenko M. – literature review; Likhachev S. – proofreading.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ingmar Blümcke, Fernando Cendes, Jeong Ho Lee, Stephanie Baulac, Christopher A. Walsh, Eleonora Aronica, Rita Garbelli, Maria Thom, Hajime Miyata, Harvey B. Sarnat, and Imad Najm are members of the International League Against Epilepsy Task Force on Focal Cortical Dysplasia. *Epilepsia*, 62(6), 1416–1428.
2. Blumcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A, et al. The clinico-pathological spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*. 2011;52:158–74.
3. Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, Corsellis JA. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1971;34:369–87.
4. Joana Jesus-Ribeiro, Luís Miguel Pires, João Daniel Melo, Ida Patrícia Ribeiro, Olinda Rebelo, Francisco Sales, António Freire, Joana Barbosa Melo. Genomic and Epigenetic Advances in Focal Cortical Dysplasia Types I and II: A Scoping Review. *Front. Neurosci*, 22 January 2021.
5. Kurian, M., Korff, C. M., Ranza, E., Bernasconi, A., Lübbig, A., Nangia, S., et al. (2018). Focal cortical malformations in children with early infantile epilepsy and PCDH19 mutations: case report. *Dev. Med. Child Neurol*. 60, 100–105.
6. Barba, C., Parrini, E., Coras, R., Galuppi, A., Craiu, D., Kluger, G., et al. (2014). Co-occurring malformations of cortical development and SCN1A gene mutations. *Epilepsia* 55, 1009–1019.
7. Uddin, M., Woodbury-Smith, M., Chan, A., Brunga, L., Lamoureux, S., Pellicchia, G., et al. (2017). Germline and somatic mutations in STXBP1 with diverse neurodevelopmental phenotypes. *Neurol. Genet*. 3:e199.
8. Baulac, S., Ishida, S., Marsan, E., Miquel, C., Biraben, A., Nguyen, D. K., et al. (2015). Familial focal epilepsy with focal cortical dysplasia due to DEPDC5 mutations. *Ann. Neurol*. 77, 675–683.
9. Winawer, M. R., Griffin, N. G., Samanumud, J., Baugh, E. H., Rathakrishnan, D., Ramalingam, S., et al. (2018). Somatic SLC35A2 variants in the brain are associated with intractable neocortical epilepsy. *Ann. Neurol*. 83, 1133–1146.
10. Baldassari, S., Ribierre, T., Marsan, E., Adle-Biasette, H., Ferrand-Sorbets, S., Bulteau, C., et al. (2019b). Dissecting the genetic basis of focal cortical dysplasia: a large cohort study. *Acta Neuropathol*. 138, 885–900.
11. Conti V, Pantaleo M, Barba C, Baroni G, Mei D, Buccoliero A.M. et al. (2015) Focal dysplasia of the cerebral cortex and infantile spasms associated with somatic 1q21.1-q44 duplication including the AKT3 gene. *Clin. Genet*. 88, 241–247.
12. Nakashima, M., Saitsu, H., Takei, N., Tohyama, J., Kato, M., Kitaura, H., et al. (2015) Somatic mutations in the MTOR gene cause focal cortical dysplasia type IIb. *Ann. Neurol*. 78, 375–386.
13. D'Gama A.M., Woodworth M.B., Hossain A.A., Bizzotto S., Hatem N.E., LaCoursiere C.M. et al. (2017). Somatic mutations activating the mTOR pathway in dorsal telencephalic progenitors cause a continuum of cortical dysplasias. *Cell Rep*. 21, 3754–3766.
14. Marsan E., Baulac S. (2018) Review: mechanistic target of rapamycin (mTOR) pathway, focal cortical dysplasia and epilepsy. *Neuropathol. Appl. Neurobiol*. 44, 6–17.
15. Lim JS, Kim WI, Kang HC, Kim SH, Park AH, Park EK, et al. Brain somatic mutations in MTOR cause focal cortical dysplasia type II leading to intractable epilepsy. *Nat Med*. 2015;21:395–400.
16. Leventer R. J., Scerri T., Marsh A. P., Pope K., Gillies G., Maixner W. et al. (2015) Hemispheric cortical dysplasia secondary to a mosaic somatic mutation in MTOR. *Neurology* 84, 2029–2032.
17. Zhang Z., Gao K., Liu Q., Zhou J., Li X., Lang N., et al. (2020). Somatic variants in new candidate genes identified in focal cortical dysplasia type II. *Epilepsia* 61, 667–678.
18. Sim N.S., Ko A., Kim W.K., Kim S.H., Kim J.S., Shim K.W. et al. (2019) Precise detection of low-level somatic mutation in resected epilepsy brain tissue. *Acta Neuropathol*. 138, 901–912.
19. Epitashvili N., Antonio-Arce V.S., Brandt A., Schulze-Bonhage A. (2018) Scalp EEG biomarkers in epilepsy patients with focal cortical dysplasia. *Annals of Neurology*.
20. Holthausen H., Fogarasi A., Arzimanoglou A., Kahane Ph. Structural (symptomatic) focal epilepsies of childhood. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 5th edition with video. Ed. By M. Bureau, P. Genton, C. Dravet et al. Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 455–505.
21. Krsek P, Pieper T, Karlmeier A. et al. Different presurgical characteristics and seizure outcomes in children with focal cortical dysplasia type I or II. *Epilepsia* 2009;50(1):125–37.
22. Holthausen H., Piper T., Winkler P. et al. Electro-clinical-pathological correlations in focal cortical dysplasia (FCD) at young ages. *Childs Nerv Syst* 2014;30(12):2015–26.
23. Mukhin K.Yu. Focal cortical dysplasia: clinical and electro-neuroimaging characteristics. *Russian journal of child neurology*, 2016;11(2):8–23.
24. Holthausen H., Strobl K. Modes of reorganization of sensorimotor system in children with infantile hemiplegia and after hemispherectomy. *Adv Neurol* 1994;81:201–20.
25. Tassi L., Garbelli R., Colombo N. et al. Type I focal cortical dysplasia: surgical outcome is related to histopathology. *Epileptic Disord* 2010;12(3):181–91.
26. Korsakova M.B., Kozlova A.B., Archipova N.A., Shishkina L.V., Vlasov P.A., Troshina E.M. Features of ictal and interictal electrical activity in assessment of the epileptogenic zone in children with focal cortical dysplasias. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*, 2019(1), 90–96.
27. Marco Giulioni, Gianfranco Vornetti, Gianluca Marucci. Focal cortical dysplasia type IIIa and isolated hippocampal sclerosis. *Journal of Neurosurgery*, vol. 128: Issue 6 (Jun 2018).

Подана/Submitted: 16.11.2021

Принята/Accepted: 13.12.2021

Контакты/Contacts: sav4enkomaryna@gmail.com