

Определение и новые подходы к пониманию патогенеза синдрома Драве у детей

А.Н. Уляков^{1, 2}, М.Ю. Бобылова¹, В.С. Лобанова^{1, 3}, К.Ю. Мухин¹, О.А. Пылаева¹, И.С. Тищенко^{1, 4}, С.О. Казаков^{1, 4}

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108842 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5, 8;

²Российская детская клиническая больница — филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский проспект, 117;

³ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Артур Николаевич Уляков arturulyakov@mail.ru

В наши дни синдром Драве является одной из самых изученных форм генетической эпилепсии. Несмотря на большое количество исследований и публикаций, синдром Драве остается труднокурабельным неврологическим заболеванием. Изучена связь эпилептогенеза при синдроме Драве с активностью натриевых каналов, получены данные о различной эффективности и неэффективности противосудорожных препаратов с разным механизмом действия. Наиболее эффективны препараты, модифицирующие нейронную передачу — усиливающие тормозную и уменьшающие возбуждающую передачу, — а также их комбинация. Не рекомендовано применение препаратов, уменьшающих влияние тормозной передачи (в частности блокаторов натриевых каналов). По нашему мнению, правильный подбор терапии синдрома Драве, ассоциированного с мутацией в гене *SCN1A*, возможен только с позиции понимания работы нейрональных каналов в головном мозге.

Ключевые слова: синдром Драве, *SCN1A*, потенциал-чувствительные натриевые каналы, эпилепсия, противосудорожные препараты, фармакорезистентность

Для цитирования: Уляков А.Н., Бобылова М.Ю., Лобанова В.С. и др. Определение и новые подходы к пониманию патогенеза синдрома Драве у детей. Русский журнал детской неврологии 2025;20(1):17–24.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-1-17-24>

Definition and new approaches to understanding the pathogenesis of Drave syndrome in children

A.N. Ulyakov^{1, 2}, M.Yu. Bobylova¹, V.S. Lobanova^{1, 3}, K.Yu. Mukhin¹, O.A. Pylaeva¹, I.S. Tishchenko^{1, 4}, S.O. Kazakov^{1, 4}

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5, 8 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108842, Russia;

²Russian Children Clinical Hospital — branch of the Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prospekt, Moscow 119571, Russia;

³Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 1/9 4-yy Dobryninskiy Pereulok, Moscow 119049, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia

Contacts: Artur Nikolaevich Ulyakov arturulyakov@mail.ru

Nowadays, Dravet syndrome is one of the most studied forms of genetic epilepsy. Despite a large number of studies and publications, Dravet syndrome remains a difficult neurological disease to treat. The relationship of epileptogenesis in Dravet syndrome with the activity of sodium channels has been studied, and data on the different effectiveness and ineffectiveness of anticonvulsant drugs with different mechanisms of action have been obtained. Drugs that modify neural transmission, enhance inhibitory transmission, and reduce excitatory transmission, as well as their combination, are more effective. Drugs that reduce the effect of inhibitory transmission (in particular, sodium channel blockers) should not be used. In our opinion, the correct choice of therapy for Dravet syndrome associated with a mutation in the *SCN1A* gene is possible only from the perspective of understanding the work of neural channels in the brain.

Keywords: Dravet syndrome, *SCN1A*, voltage-sensitive sodium channels, epilepsy, anticonvulsants, drug resistance

For citation: Ulyakov A.N., Bobylova M.Yu., Lobanova V.S. et al. Definition and new approaches to understanding the pathogenesis of Drave syndrome in children. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2025;20(1):17–24. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-1-17-24>

Введение

Синдром Драве (СД) (прежнее название: тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества) — это инфантильная энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия, связанная с фармакорезистентными, пожизненными эпилептическими приступами и наличием сопутствующих заболеваний, включая умственную отсталость, нарушение поведения и сна, нарушение походки [6]. СД — один из наиболее трудно поддающихся лечению эпилептических синдромов, известных в настоящее время, причиной которого является мутация в гене *SCN1A*.

Согласно резюме последнего международного консенсуса по диагностике и лечению СД от 2022 г., было достигнуто решение, что младенцы в возрасте от 2 до 15 мес с первым длительным гемиклоническим приступом или первым судорожным эпилептическим статусом, возникшим на фоне лихорадки или после вакцинации, при отсутствии другой причины, должны пройти генетическое тестирование на СД [6].

В большинстве случаев СД ассоциирован с мутацией в локусе гена *SCN1A*, расположенного на 2-й хромосоме [6, 18]. Данный ген ответственен за синтез белка альфа-1-субъединицы натриевого канала ($Na_v1.1$). $Na_v1.1$ -каналы широко представлены в дендритах, а также в соматических клетках тормозных нейронов (до аксонального холмика), расположенных по всему головному мозгу (рис. 1), однако большая часть каналов данного типа находится в гиппокампах, мозжечке и коре головного мозга; в меньшей степени они встречаются в хвостатом ядре, стволе мозга (с наибольшей экспрессией в черной субстанции) и спинном мозге. Поэтому склонность к возникновению эпилептических приступов и других симптомов (мышечная гипотония, гиперрефлексия и др.) напрямую связана с нарушением выработки гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в тормозных нейронах, в результате чего снижается судорожный порог, а нарушение активации ГАМКергических клеток Пуркинье мозжечка объясняет двигательные нарушения, проявляющиеся атаксией и гипотонией [5, 22, 29].

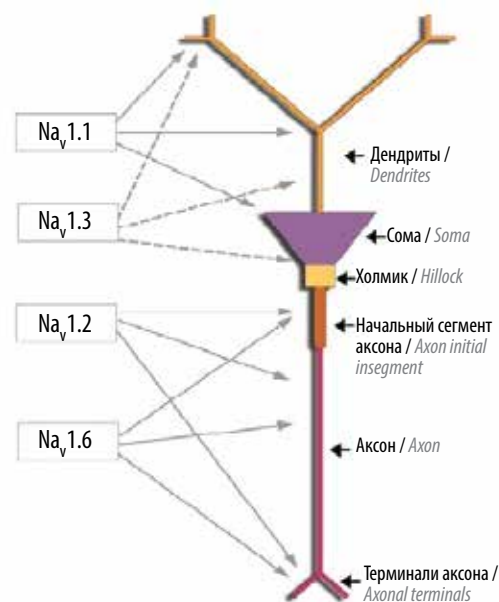


Рис. 1. Принцип распределения натриевых каналов по нейрону [17]

Fig. 1. The principle of distribution of sodium channels in a neuron [17]

Потенциалзависимые натриевые каналы состоят из порообразующей альфа-субъединицы и 2 бета-субъединиц [2, 6, 8]. Одной порообразующей альфа-субъединицы достаточно для формирования полноценного функционирования натриевого канала, в то время как бета-субъединицы только изменяют кинетику и зависимость напряжения активации и инактивации натриевых каналов [18, 22] (рис. 2). Стоит отметить, что было обнаружено 9 форм альфа-субъединиц натриевых каналов и 4 вариации бета-субъединиц [28]. Центральная нервная система экспрессирует 4 основные изоформы: $Na_v1.1$, $Na_v1.2$, $Na_v1.3$, $Na_v1.6$, периферическая нервная система — 3 формы: $Na_v1.7$, $Na_v1.8$, $Na_v1.9$, причем эти 3 подтипа каналов в основном связаны с вегетативной регуляцией и ощущением боли. В скелетной и сердечной мускулатуре представлены 2 подтипа: $Na_v1.4$ и $Na_v1.5$ соответственно [24].

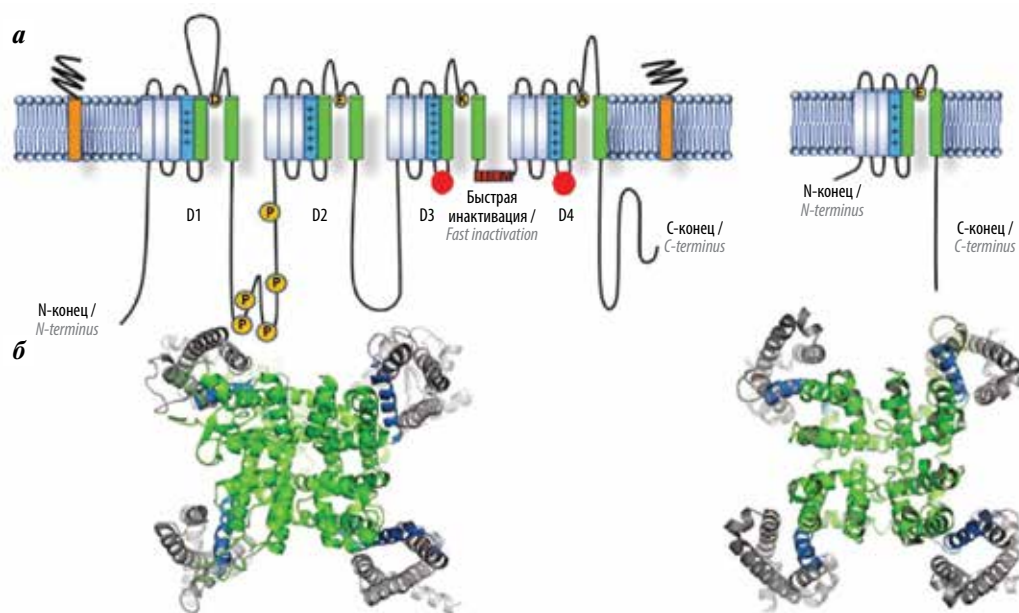


Рис. 2. Потенциалзависимый натриевый канал с 2 краевыми бета-субъединицами и 1 большой альфа-субъединицей в двухмерном (а) и трехмерном (б) изображении (адаптировано из [16])

Fig. 2. Voltage-gated sodium channel with two beta subunits and one large alpha subunit in two-dimensional (a) and three-dimensional (б) images (adapted from [16])

Патогенез

Перед подробным разбором механизма нарушения проницаемости $\text{Na}_v1.1$ -каналов необходимо рассмотреть строение данного типа канала. Альфа-1-субъединица натриевого канала состоит из 4 доменов: D1, D2, D3 и D4 (см. рис. 2). Каждый домен имеет 6 трансмембранных белков: S1, S2, S3, S4, S5 и S6 [18]. Из 6 трансмембранных белков первые 4 (S1–S4) являются потенциал-чувствительными сегментами, где S4 (V-сенсор) служит наиболее чувствительным «сенсором» и содержит множество положительно заряженных аминокислот, тем самым выступая в роли датчика напряжения, а S5- и S6-сегменты трансмембранных белков представляют собой порообразующие ворота. Между этими сегментами каждого домена присутствует так называемая Р-петля — белковая петля, которая содержит аминокислоты, необходимые для формирования селективного фильтра, и отвечает за проницаемость ионов натрия (Na^+). У каждого домена есть зоны, характеризующие начало и конец: N-конец (начало домена) и С-конец (конец домена). Каждый домен соединен специальными областями, называемыми D-линкерами, которые связывают между собой 4 домена (D1–D2, D2–D3, D3–D4). D-линкер, соединяющий D3- и D4-домены в области S6- и S1-трансмембранных белков соответственно, содержит так называемый IFM-домен — специальную группу из 3 гидрофобных аминокислот: Ile (изолейцин), Phe (фенилала-

нин), Met (метионин). IFM-домен имеет средство для связывания с другими гидрофобными аминокислотами, а именно аланин, расположенный между трансмембранными белками S4 и S5 D3-домена, и аспарагин, который расположен между трансмембранными белками S4 и S5 домена D4 [24, 28].

Далее при рассмотрении принципа работы натриевых каналов необходимо разобраться с этапами работы данного типа каналов. Существует 3 этапа работы потенциалзависимых натриевых каналов:

- 1) потенциал покоя;
- 2) деполяризация;
- 3) инактивация.

Наружная часть мембраны клетки в состоянии покоя имеет положительный заряд, а внутренняя — отрицательный, в таком состоянии клетка неактивна. Во время процесса деполяризации происходит взаимодействие ионов Na^+ с V-сенсором (S4-трансмембранным белком), который имеет большое сродство к данным ионам, что изменяет его и так положительный заряд еще в большую сторону, вследствие чего начинается процесс деполяризации. Происходит открытие натриевых каналов и проникновение ионов Na^+ внутрь клетки с последующей генерацией потенциала действия уже в этой клетке. Как только происходит открытие ворот потенциал-чувствительного натриевого канала, спустя 10–50 мс ворота переходят в инактивированное состояние. IFM-домен, состоящий из гидро-

фобных аминокислот, связывается с гидрофобными аминокислотами (аланин и аспарагин), тем самым формируя «первичные ворота инактивации». С помощью этих ворот происходит быстрая блокировка тока ионов Na^+ внутрь клетки, однако основные ворота инактивации продолжают находиться в открытом состоянии. Чтобы закрыть их, необходимо воздействие на V-сенсор (S4-трансмембранный белок) отрицательно заряженных ионов, которые параллельно вышли из клетки. После отмечается постепенное возвращение клетки в состояние покоя, когда внутри нее накапливаются отрицательно, а снаружи — положительно заряженные ионы. В результате этого S4-трансмембранный белок возвращается в свое стандартное состояние в результате притягивания к отрицательно заряженным ионам и отталкивания от положительно заряженных ионов, находящихся вне клетки. Тем самым происходит разрыв связей, образующих инактивационные ворота, между гидрофобными аминокислотами IFM-домена (аспарагином и аланином), закрытие уже активационных ворот и переход клетки в состояние покоя.

Основываясь на данных фактах о принципах работы натриевых каналов, стоит отметить, что не все пациенты с мутацией в гене *SCN1A*, приводящей к нарушению тока ионов Na^+ в клетку, имели фенотип пациента с СД, а у части пациентов вообще наблюдалось бессимптомное носительство. Данное разнообразие клинических проявлений потребовало дополнительных функциональных исследований белка, кодируемого геном *SCN1A*. При проведении функциональных исследований были обобщены определенные биофизиологические изменения, связанные с мутацией в данном гене. Классификация учитывает 3 основных критерия: 1) изменения натриевого тока, а именно возникновение неинактивирующего постоянного тока ионов Na^+ в клетку, снижение плотности тока ионов Na^+ в клетку, а также отсутствие тока ионов Na^+ в клетку; 2) изменения кинетики активации и инактивации канала; 3) параметры восстановления, которые влияют на параметры доступности самого канала. На основании данных критериев была создана классификация функциональных изменений потенциал-чувствительных натриевых каналов:

- 1) полная потеря функции (loss of function, LoF);
- 2) частичная потеря функции (partial loss of function, pLoF);
- 3) снижение возбудимости (decreased excitability, DE);
- 4) повышение возбудимости (increased excitability, IE);
- 5) усиление функции (gain of function, GoF);
- 6) усиление и потеря функции (gain and loss of function, G-LoF).

Тем самым LoF характеризуется отсутствием натриевого тока, pLoF — пониженной плотностью тока

ионов Na^+ в клетку, что может сопровождаться гиповозбудимостью канала, DE и IE — изменением кинетики самого канала, а именно сниженным или повышенным сродством к ионам Na^+ на V-сенсоре. При DE отмечается снижение сродства данного сенсора к ионам Na^+ , вследствие чего ионные каналы открываются со значительной задержкой, а при IE, наоборот, сродство сенсора к ионам Na^+ повышено, вследствие чего достаточно небольшого количества ионов Na^+ для преждевременного открытия данного канала. Однако стоит отметить, что ток ионов Na^+ в клетку при данных 2 случаях (DE и IE) не страдает, таким образом, варианты с DE и IE продуцируют нормальные натриевые токи после активации и обладают меньшей дисфункцией в отличие от вариантов с LoF или GoF. Варианты с GoF характеризуются усиленным неинактивирующим постоянным током ионов Na^+ в клетку и могут сопровождаться изменениями кинетики в пользу повышенной возбудимости. Последний вариант — G-LoF — не так однозначен ввиду того, что он несет в себе 2 значения и характеризуется либо усиленным постоянным натриевым током внутрь клетки с гиповозбудимыми изменениями кинетики канала, либо уменьшенным постоянным натриевым током с гипервозбудимыми изменениями кинетики канала [19].

Результаты многочисленных анализов [19, 20] подтвердили, что те мутации в гене *SCN1A*, которые характеризовались нарушением строения аминокислот или белков в области пор, соответствовали полной или частичной потере функции и полному или частичному блокированию проникновения ионов Na^+ внутрь тормозных нейронов с результирующим формированием фенотипа «классического» СД или генерализованной эпилепсии с фебрильными судорогами плюс [19] (рис. 3, 4).

Также в настоящее время существуют данные, основанные на мышинных моделях и биопсии тканей головного мозга человека, полученные в результате развития и созревания натриевых каналов, которые объясняют, почему мутация в гене *SCN1A* не приводит к появлению приступов в первые же часы или дни жизни ребенка, а только спустя определенное время [11]. Итак, на ранних стадиях развития натриевые каналы ($\text{Na}_v1.1$) проходят определенный процесс функционального созревания и только со временем повышают свою способность генерировать потенциалы действия [3, 25]. Поскольку экспрессия $\text{Na}_v1.1$ у новорожденных очень низкая, другие альфа-субъединицы ($\text{Na}_v1.2$ и $\text{Na}_v1.3$) компенсируют данные изменения на ранних стадиях развития человека. C.S. Cheah и соавт. в своих работах в 2013 г. показали физиологическое увеличение функциональной активности $\text{Na}_v1.3$ и снижение таковой $\text{Na}_v1.1$ в первые 1–3 мес жизни ребенка. Как предполагают авторы, со временем отмечается превалирование в тканях головного мозга функциональной активности $\text{Na}_v1.1$

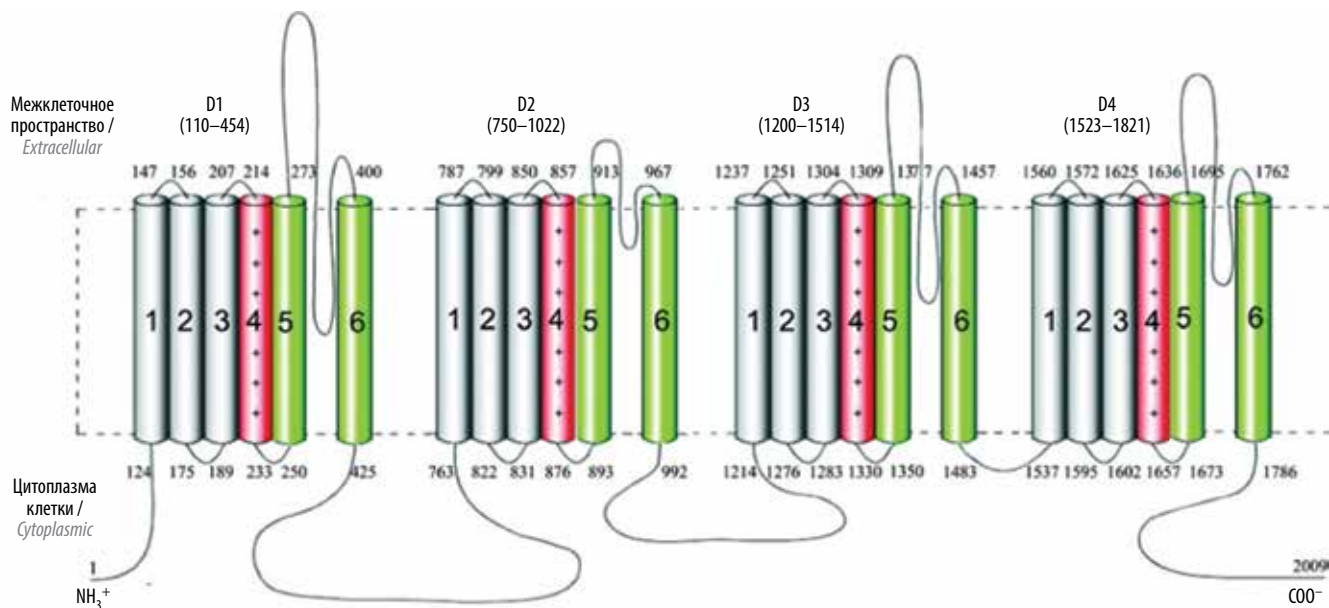


Рис. 3. Потенциалзависимый натриевый канал 1-го типа в двухмерном изображении. Зеленым цветом обозначены трансмембранные белки S5 и S6, формирующие области пор [20]

Fig. 3. Voltage-gated sodium channel type 1 in two dimensions. Transmembrane proteins S5 and S6, which form the pore regions, are indicated by green color [20]

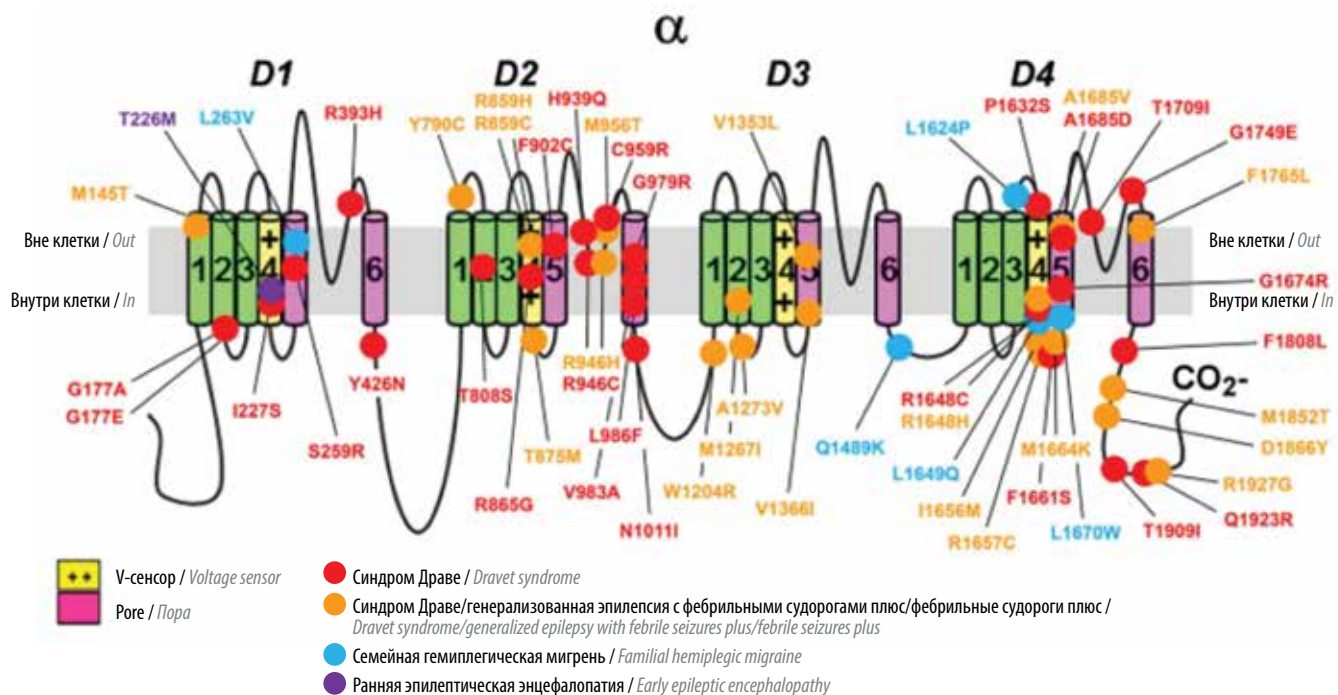


Рис. 4. Потенциалзависимый натриевый канал 1-го типа в двухмерном изображении с указанием локализации мутации и соответствующего фенотипа [20]

Fig. 4. Voltage-gated sodium channel type 1 in a two-dimensional image indicating the localization of the mutation and the corresponding phenotype [20]

над $Na_v1.3$. При постепенно нарастающей функциональной значимости $Na_v1.1$, сочетающейся с полной (LoF) или частичной (pLoF) потерей функции гена *SCN1A* у детей с СД, начинает нарастать функциональный дефицит данного типа каналов. И как только вышеупомянутый дефицит уже больше не может быть скомпенсирован усилением регуляции $Na_v1.3$, через несколько месяцев это приводит к нарастающей дисфункции нейрональных сетей и появлению фармакорезистентных фебрильных и афебрильных эпилептических приступов, а также сопутствующих нарушений [11]. Этот же механизм может быть причиной отсутствия эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) у детей с СД в первые месяцы или годы заболевания и возможного последующего ее появления с течением жизни [4, 15]. По наблюдениям А. Brunklaus и соавт. (2012), в первые 6 мес жизни у детей, у которых в последующем был установлен диагноз СД, отмечалось небольшое количество записей ЭЭГ с появлением патологической активности и/или замедлением основного ритма. Как указывают авторы, более чем 3/4 детей с данным заболеванием имеют аномальную интериктальную ЭЭГ, как правило, к концу 3-го года жизни, а наличие ранних патологических изменений на ЭЭГ прогнозирует более тяжелое течение заболевания и худший прогноз [15].

Теперь рассмотрим применение полученного детального представления о патогенезе СД в подходах к назначению противосудорожных препаратов на нескольких примерах. Главным принципом в назначении препаратов, уменьшающих количество приступов, является модулирование тормозной и возбуждающей систем нервных импульсов, а именно усиление тормозной и снижение функционирования возбуждающей системы. В качестве препарата первой линии в большинстве стран широко применяется вальпроевая кислота [1, 26]. Основным механизмом действия вальпроевой кислоты заключается в увеличении синтеза и/или высвобождения ГАМК, ингибирования распада ГАМК, а также усилении экспрессии декарбоксилазы глутаминовой кислоты, что способствует высвобождению ГАМК из пресинаптических окончаний и предотвращению ее катаболизма путем ингибирования ГАМК-трансаминазы. Тем самым происходит усиление тормозной передачи. Также рассмотрим применение перампана при СД. Перампанел является селективным неконкурентным антагонистом ионотропных AMPA-глутаматных рецепторов на постсинаптических нейронах. Глутамат — главный возбужда-

ющий нейромедиатор в центральной нервной системе, играющий важную роль в патогенезе ряда неврологических заболеваний, вызванных перевозбуждением нейронов. Активация AMPA-рецепторов глутаматом отвечает на наиболее быструю возбуждающую синаптическую передачу в головном мозге. В результате чего перампанел ингибирует AMPA-индуцированное повышение внутриклеточной концентрации кальция и значительно увеличивает латентный период в AMPA-индуцированной модели эпилептического приступа, уменьшая работу возбуждающей нейротрансмиссии. С другой стороны, назначение таких препаратов, механизм которых основан на блокировании натриевых каналов в тормозных нейронах, строго противопоказано, так как будет значительно ухудшать симптоматику и тяжесть течения данного заболевания ввиду особенности основного механизма развития «классического» СД, основанного на полной или частичной потере функции (LoF, pLoF) натриевых каналов.

Закключение

В настоящее время СД является одной из наиболее изученных форм генетической эпилепсии. На многочисленных животных моделях и по данным клинических наблюдений у детей стали известны механизмы работы натриевых каналов. Были получены вначале эмпирические данные, а затем — экспериментальное подтверждение различной эффективности и неэффективности противосудорожных препаратов с разным механизмом действия. Лучше всего для пациентов с СД подходят такие препараты, которые модифицируют нейронную передачу — усиливают тормозную и уменьшают возбуждающую передачу, — а также их комбинация. Но ни в коем случае не стоит применять препараты, уменьшающие влияние тормозной передачи (в частности блокаторы натриевых каналов), — это может сильно ухудшить общее состояние больного.

Несмотря на большое количество исследований и публикаций, СД в настоящее время является одним из наиболее трудно поддающихся лечению неврологических заболеваний, а проблема подбора адекватной противосудорожной терапии остается основополагающей ввиду прогрессирующего течения заболевания и тяжести клинических проявлений.

По нашему мнению, правильный подбор терапии СД, ассоциированного с мутацией в гене *SCN1A*, возможен только с позиции понимания работы нейрональных каналов в головном мозге.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Бобылова М.Ю. и др. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. 5-е изд.-с. М.: Издательство «БИНOM», 2020. 672 с. Mukhin K.Yu., Glukhova L.Yu., Bobylova M.Yu. et al. Epileptic Syndromes. Diagnostics and Therapy. Handbook for Doctors. 5th edn. Moscow: Izdatelstvo "BINOM", 2020. 672 p. (In Russ.).
2. Ahern C.A., Payandeh J., Bosmans F., Chanda B. The hitchhiker's guide to the voltage-gated sodium channel galaxy. *J Gen Physiol* 2016;147:1–24. DOI: 10.1085/jgp.201511492
3. Biella G., Di Febo F., Goffredo D. et al. Differentiating embryonic stem derived neural stem cells show a maturation-dependent pattern of voltage-gated sodium current expression and graded action potentials. *Neuroscience* 2007;149:38–52. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.07.021
4. Brunklaus A., Ellis R., Reavey E. et al. Prognostic, clinical and demographic features in *SCN1A* mutation-positive Dravet syndrome. *Brain* 2012;135:2329–36. DOI: 10.1093/brain/awr151
5. Brunklaus A., Zuberi S.M. Dravet syndrome – from epileptic encephalopathy to channelopathy. *Epilepsia* 2014;55(7):979–84. DOI: 10.1111/epi.12652
6. Catterall W.A. Voltage-gated sodium channels at 60: structure, function and pathophysiology. *J Physiol* 2012;590:2577–89. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.224204
7. Catterall W.A., Goldin A.L., Waxman S.G. International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol Rev* 2005;57:397–409. DOI: 10.1124/pr.57.4.4
8. Catterall W.A., Zheng N. Deciphering voltage-gated Na⁺ and Ca²⁺ channels by studying prokaryotic ancestors. *Trends Biochem Sci* 2015;40:526–34. DOI: 10.1016/j.tibs.2015.07.002
9. Cetica V., Chiari S., Mei D. et al. Clinical and genetic factors predicting Dravet syndrome in infants with *SCN1A* mutations. *Neurology* 2017;88:1037–44. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003716
10. Ceulemans B., Cras P. Severe myoclonic epilepsy in infancy. Relevance for the clinician of severe epilepsy starting in infancy. *Acta Neurol Belg* 2004;104(3):95–9.
11. Cheah C.S., Westenbroek R.E., Roden W.H. et al. Correlations in timing of sodium channel expression, epilepsy, and sudden death in Dravet syndrome. *Channels* 2013;7:468–72. DOI: 10.4161/chan.26023
12. Claes L., Del-Favero J., Ceulemans B. et al. *De novo* mutations in the sodium-channel gene *SCN1A* cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001;68(6):1327–32. DOI: 10.1086/320609
13. Dravet C. Severe myoclonic epilepsy in infants and its related syndromes. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 9):7. DOI: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb02210.x
14. Dravet C., Bureau M., Oguni H. Dravet Syndrome (Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy). *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 125–156.
15. Dravet C., Bureau M., Oguni H. et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet Syndrome). In: *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 4th edn. London: John Libbey Eurotext Ltd, 2005. Pp. 89–113.
16. Gamal El-Din T.M., Lenaues M.J., Catterall W.A. Structural and functional analysis of sodium channels viewed from an evolutionary perspective. *Handb Exp Pharmacol* 2018;246:53–72. DOI: 10.1007/164_2017_61
17. Human *SCN1A* Gene. Available at: <http://www.gzneurosci.com/scn1adatabase/expression.php>.
18. Isom L.L., Ragsdale D.S., De Jongh K.S. et al. Structure and function of the beta 2 subunit of brain sodium channels, a transmembrane glycoprotein with a CAM motif. *Cell* 1995;83:433–42. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90121-3
19. Meng H., Xu H.Q., Yu L. et al. The *SCN1A* mutation database: updating information and analysis of the relationships among genotype, functional alteration, and phenotype. *Hum Mutat* 2015;36(6):573–80. DOI: 10.1002/humu.22782
20. Mouhi H.E., Abbassi M., Jalte M. et al. The genetic facets of Dravet syndrome: Recent INsights. *Ann Child Neurol* 2024;32(2):67–82.
21. Nabbout R., Desguerre I., Sabbagh S. et al. An unexpected EEG course in Dravet syndrome. *Epilepsy Res* 2008;81:90–5. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2008.04.015
22. Ogiwara I., Miyamoto H., Morita N. et al. Na_v1.1 localizes to axons of parvalbumin-positive inhibitory interneurons: A circuit basis for epileptic seizures in mice carrying an *SCN1A* gene mutation. *J Neurosci* 2007;27:5903–14. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5270-06.2007
23. Qu Y., Isom L.L., Westenbroek R.E. et al. Modulation of cardiac Na⁺ channel expression in *Xenopus* oocytes by beta 1 subunits. *J Biol Chem* 1995;270:25696–701. DOI: 10.1074/jbc.270.43.25696
24. *SCN1A* Variants Database. Available at: <https://www.youtube.com/watch?v=h7wHS7IOT4M>.
25. Stafstrom C.E. Severe epilepsy syndromes of early childhood: The link between genetics and pathophysiology with a focus on *SCN1A* mutations. *J Child Neurol* 2009;24:15–23. DOI: 10.1177/0883073809338152
26. Wirrell E.C., Hood V., Knupp K.G. et al. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2022;63(7):1761–77. DOI: 10.1111/epi.17274
27. Wu Y.W., Sullivan J., McDaniel S.S. et al. Incidence of Dravet syndrome in a US population. *Pediatrics* 2015;136:e1310–5. DOI: 10.1542/peds.2015-1807
28. Yu F.H., Catterall W.A. Overview of the voltage-gated sodium channel family. *Genome Biol* 2003;4(3):207. DOI: 10.1186/gb-2003-4-3-207
29. Yu F.H., Mantegazza M., Westenbroek R.E. et al. Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nat Neurosci* 2006;9:1142–9. DOI: 10.1038/nn1754

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Н. Уляков / A.N. Ulyakov: <https://orcid.org/0000-0003-3054-7560>

М.Ю. Бобылова / M.Yu. Bobylova: <https://orcid.org/0000-0001-6125-0618>

В.С. Лобанова / V.S. Lobanova: <https://orcid.org/0000-0002-3764-2766>

К.Ю. Мухин / K.Yu. Mukhin: <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>

О.А. Пылаева / O.A. Pylaeva: <https://orcid.org/0000-0001-9050-2036>

И.С. Тищенко / I.S. Tishchenko: <https://orcid.org/0009-0001-4160-2644>

С.О. Казаков / S.O. Kazakov: <https://orcid.org/0009-0007-3232-6733>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.