

ТУБЕРОЗНЫЙ СКЛЕРОЗ: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ, КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

ЛЕДАЩЕВА Т. А., академик РАМН СКОРОМЕЦ А. А.¹

ГУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)»,

¹ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург

Ледащева Т. А., Скоромец А. А. Туберозный склероз: молекулярно-генетические представления, критерии диагностики // Мед. акад. журн. 2009. Т. 9. № 3. С. 57–61. ГУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, 194044, ул. Тобольская, 5; ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, 197022, ул. Л. Толстого, 6/8.

В статье представлены современные молекулярно-генетические и диагностически-прогностические критерии одной из наиболее распространенных форм факоматозов – туберозного склероза. Рассматриваются вопросы клинической диагностики и медико-генетического консультирования с целью прогноза потомства и возможностей пренатальной диагностики.

Ключевые слова: факоматозы, туберозный склероз, ген, мутация, делеция, пренатальная диагностика.

Ledashcheva T. A., Scromets A. A. Tuberous sclerosis: molecular-genetic concepts, diagnostics criteria // Med. Acad. Journ. 2009. Vol. 9. № 3. P. 57–61. Center medical genetic, St. Petersburg, 194044; I. P. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, 197022.

This articles covers contemporary diagnostic and forecasting criteria and methods of prenatal diagnostics of one of the most wide-spread phacomatosis types – tuberous sclerosis. Issues of medical genetic consulting with the aim of posterity forecasting and prenatal diagnostics are also considered.

Key words: phacomatosis, tuberous sclerosis, gene, mutation, deletion, prenatal diagnostics.

Туберозный склероз (ТС) (синонимы: эпилоя, Бурневилля-Прингля болезнь) представляет собой гетерогенную группу аутосомно-доминантных заболеваний с неполной пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью.

Первые сообщения о ТС были сделаны патологоанатомом F. von Recklinghausen в 1862 г., а затем в 1880 г. французский невролог D.-M. Bourneville в соответствии с характером патоморфологических изменений ввел новый термин «туберозный склероз извилин мозга». В последующие годы неоднократно обращалось внимание на полисистемность изменений при ТС, и в 1905 г. G. Perusini сообщил о частом сочетании изменений со стороны головного мозга, почек, сердца и сальных желез по типу аденомы.

Популяционная частота заболевания значительно варьирует в возрастных группах, но является идентичной в различных популяциях и пропорционально увеличивается с возрастом больных. При обзоре многолетних наблюдений, по данным M. Gunter, L.S. Penrose (1935) и J.P. Osborne (1991), она составила 1:30000. Популяционные исследования в районе Оксфорда (США) показали, что частота ТС среди детей до 5 лет составила 1:15000; в возрастной группе до 30 лет – 1:20000, а среди лиц старше 65 лет – 1:29000 населения [29]. Сходные данные были получены по

результатам эпидемиологических исследований в Шотландии, где частота среди новорожденных составила 1:5800–1:10000; в группе детей до 10 лет – 1:12000, а общая распространенность – 1:27000 [37, 38].

Наследственный характер ТС впервые отметил H. Berg (1913), в дальнейшем M. Gunter и L.S. Penrose (1935), а также N.C. Nevin и W.G. Pearce (1968) показали доминантный тип наследования данной патологии.

К настоящему времени изучены некоторые молекулярно-генетические аспекты данного заболевания: картированы гены TBS1 [22, 41], TBS2 [32, 36, 39], TBS3 [24] и TBS4 [2, 42] типов, а также выявлены первичные биохимические механизмы [27, 30, 34, 35, 45, 46, 47], принимающие участие в развитии ТС.

Форма заболевания, имеющая сцепление гена с маркерами длинного плеча хромосомы 9, в частности с геном группы крови ABO и онкогеном ABL [22, 41], получила название ТС 1 типа, а соответствующий мутантный ген обозначается как TSC1 и содержит 23 экзона. Это один из наиболее часто встречающихся в клинической практике типов болезни, который составляет около 40%.

Сцепление мутантного гена (TSC2) с маркерами короткого плеча хромосомы 16 и геном поликисто-

за почек, расположенным в области 16p13.3 [36, 32, 39], явилось основополагающим фактором для выделения 2 типа ТС. Ген TSC2 занимает около 45 кб геномной ДНК, его кодирующая область разделена на 41 экзон [34].

Поводом для поиска третьего гена (TSC3) на хромосоме 12 явилось выявление транслокации t [3,12] (p26.3;q23.3), возникшей de novo у одного из пациентов с ТС [24]. В ряде семей было обнаружено сцепление мутантного гена с маркерами длинного плеча хромосомы 12 и расположенным в той же хромосоме геном фенилкетонурии.

В нескольких семьях с ТС было обнаружено сцепление мутантного гена с маркерами длинного плеча хромосомы 11 в области 11q14-q23 [25, 42]. Описание транслокации t (11q23.3;22q11.1) у ребенка грудного возраста явилось поводом для предположения, что локализованный в области 11q23.3 ген NCAM, кодирующий молекулу адгезии нейронов, может быть кандидатом четвертого гена TSC4. Однако в дальнейшем эта гипотеза не нашла экспериментального подтверждения.

Трудности генетического картирования связаны с тем, что семьи с ТС достаточно малы и редко имелись возможность проследить более 1–2 информативных мейозов [31]. Тем не менее, очевидно, что в большинстве случаев болезнь развивается вследствие наличия мутаций в одном из двух локусов: TSC1 или TSC2, идентифицированных к настоящему времени.

Первым был открыт ген TSC2, кодирующий белок туберин, имеющий район гомологии протяженностью в 160 аминокислот [34]. Подобные G-белки опосредовано принимают участие в контроле клеточного цикла, пролиферации и дифференцировке. Продуктом гена TSC1 является белок гамартин [45], взаимодействующий с туберином. Он состоит из 1164 аминокислот и имеет молекулярную массу 130 кД.

Для ТС характерна высокая частота возникновения новых мутаций, достигающая по разным оценкам 60–65%. Скорость мутирования в локусе ТС оценивается 2,5:100 000 гамет, а также описаны случаи соматического и гонадного мозаицизма. Корреляции между возрастом родителей больного и частотой возникновения мутаций в гене ТС не наблюдалось.

При семейных формах ТС1 около 15% мутаций были локализованы в 15 экзоне [45]. При спорадических формах с неизвестным типом заболевания частота мутаций в этом экзоне снижалась до 2,5%. Мутации при ТС1 встречаются примерно в 3–4 раза чаще в гене TSC2, чем в гене TSC1, и эта цифра возрастает еще больше, если рассматривать только спорадические случаи. При рассмотрении семейных случаев ТС соотношение между частотами мутаций

в генах TSC1 и TSC2 становится примерно равным. Таким образом, мутации в генах TSC1 и TSC2 объясняют подавляющее большинство семейных и примерно половину спорадических случаев ТС с преобладающим вкладом гена TSC2 во втором варианте.

Клинико-инструментальное обследование пациентов, имевших мутации в гене TSC1, показало, что в данной группе заболевание протекало в более легкой форме: реже встречались эпилептические приступы, были менее выражены интеллектуальные нарушения и кожные изменения; отсутствовали гамартмы сетчатки; изменения со стороны почек и печени были умеренными. Течение болезни у пациентов, где мутации были не выявлены, также имело более легкое течение по сравнению с носителями мутаций в гене TSC2. Не исключается, что некоторые из этих пациентов являлись соматическими мозаиками по мутациям в генах TSC2, TSC1 или имели мутации в неизвестных TSC-локусах [21, 23].

Умственная отсталость реже встречалась среди пациентов с ТС1. Однако клиническая диагностика двух генетических форм заболевания, обусловленных мутациями в генах TSC1 и TSC2, практически невозможна, хотя очевидно, что умственная отсталость значительно чаще встречалась у носителей мутаций в гене TSC2. Определенных корреляций между типом мутационных повреждений и клиническими симптомами заболевания не найдено [18, 19, 20, 33, 48].

При изучении 27 неродственных пациентов с ТС и поликистозом почек в 22 случаях были идентифицированы протяженные делеции, затрагивающие два соседних гена: TSC2 и ген поликистоза почек (PKD1) [40]. По-видимому, сочетание ТС с поликистозом почек сопряжено со структурными реорганизациями, затрагивающими оба этих гена.

Критерии клинической диагностики ТС впервые были разработаны Н. Vogt (1908) и включали триаду симптомов: аденому сальных желез, судороги и умственную отсталость. Дальнейшие наблюдения показали, что некоторые признаки триады появляются уже в период развернутой клинической симптоматики и не имеют диагностического значения на момент первичного установления диагноза. В настоящее время в клинической практике используются диагностические критерии, определенные Согласительной комиссией по ТС (США, 1998), включающие первичные и вторичные признаки.

К первичным признакам относятся ангиофибромы лица или фиброзные бляшки на лбу; нетравматические околоногтевые фибромы; более 3 гипопигментных пятен; участки «шагреновой кожи»; множественные гамартмы сетчатки; корковый туберс; субэпендимарные узлы; гигантоклеточная астроцитома; множественные или единичные рабдомиомы

сердца; лимфангиомиоматоз легких; множественные ангиомиолипомы почек.

Вторичные признаки включают изменения эмали зубов; гамартозные ректальные полипы; костные кисты; миграционные тракты; фибромы десен; гамартомы внутренних органов; ахроматический участок сетчатой оболочки глаза; пятна «конфетти» на коже; множественные кисты почек.

Несомненный диагноз ТС устанавливается в случае выявления двух первичных или одного первичного и двух вторичных признаков.

Возможный диагноз ТС предполагает наличие одного первичного и одного вторичного признаков.

Предположительный диагноз ТС включает один первичный или два и более вторичных признака.

Мы наблюдали 69 пациентов с ТС из 52 семей, из них 11,5% составили семейные случаи, в том числе 1 семья имела монозиготных близнецов. Средний возраст установления диагноза составил 3,5 года. Более поздняя диагностика отмечалась в единичных случаях, когда заболевание протекало с преимущественным поражением почек или поздними проявлениями неврологической симптоматики.

Клинические проявления ТС складываются в зависимости от преимущественного поражения головного мозга, кожных покровов или внутренних органов. Однако следует обратить внимание на тот факт, что заболевание характеризуется непрерывно прогрессирующим течением.

Классическая форма ТС характеризуется триадой симптомов:

- а) кожные изменения проявляются сочетанием участков депигментации и пигментных пятен в области туловища и конечностей. Характерны аденоматозные разрастания сальных желез в виде «adenoma sebaceum» на спинке носа и на щеках по типу «бабочки», возможно проявление фиброзного ангиоматоза в области крыльев носа и подбородка. Типичны ахромичные листовидные пятна, околоногтевые фибромы. Кожные проявления, по нашим наблюдениям, присутствовали практически у всех больных, причем у 18,2% из них отмечались изолированные изменения в области лица по типу «бабочки», у 39,4% выявлены преимущественно депигментированные пятна на туловище и у 42,4% пациентов диагностированы сочетанные поражения лица и туловища;
- б) судорожные припадки, как правило, являются первыми признаками ТС у детей раннего возраста. В динамике они нарастают, становятся полиморфными и резистентными к противосудорожной терапии. Тяжесть состояния определяется вовлечением в процесс головного мозга. Результаты наших наблюдений свидетельствовали о наличии судорожного компонента у 83,9% пациен-

тов. Другим доминирующим признаком явился гипертензионный синдром, проявившийся у 96% пациентов;

- в) эпилептические расстройства способствуют деградации мозга с последующей деградацией личности, и до 70% больных уже в детском возрасте имеют ту или иную степень снижения интеллекта. По данным M.R. Gomez (1988), умственная отсталость встречалась в 48% случаев. По нашим данным, рано возникшие изменения головного мозга и значительные расстройства психического здоровья были выявлены у 88,6% больных ТС. Только 4 пациента (11,4%) имели достаточно сохранный интеллект; в 42,3% случаев была отмечена задержка психического развития; 14,3% больных имели расстройства по типу дебильности; у 23% пациентов наблюдалась олигофрения, у 8,6% – идиотия. Нарушение интеллекта при ТС сочетается с изменениями поведения в виде аутизма, гиперактивности, агрессии, в том числе аутоагрессии. Аутизм является одним их специфических признаков ТС, и, по нашим наблюдениям, он присутствовал у 1/3 обследованных, хотя литературные данные свидетельствуют о том, что аутичные черты имеют до 50% больных [9]. Аутизм предопределяет сложные взаимоотношения с окружающими, в том числе и с родителями, в детском возрасте, а также ригидность поведения и нарушение коммуникации в дальнейшем. Из группы наблюдаемых нами больных 17,9% находились в учреждениях социального обеспечения, более 65% пациентов были не способны к обучению.

Неврологические и психические нарушения являются результатом гамартомных туберозных образований по ходу мозговых оболочек, извилин коры головного мозга. Чаще они появляются в области базальных ганглиев, стенок желудочков мозга, реже – в области мозжечка, продолговатого мозга.

В настоящее время одним из наиболее перспективных методов диагностики ТС является лучевая диагностика [13, 16, 17]. На МРТ-изображениях определяются субэпендимальные узлы, характеризующиеся изоинтенсивным сигналом относительно белого вещества. Интенсивность сигнала узла зависит от степени кальцификации. Кортикальные узлы при ТС располагаются в коре и в прилежащих отделах белого вещества и имитируют картину пахигирии. В 15% случаев при ТС выявляется субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома в полости бокового желудочка головного мозга. Уже спустя неделю после рождения у больных с ТС при МРТ может быть выявлена внутречерепная кальцификация [44]. По нашим данным, в 100% случаев было выявлено на-

личие патологических очагов, что послужило основанием к началу адекватного лечения.

На КТ-изображениях в стенках желудочков визуализируются кальцификаты, представляющие собой петрифицированную часть субэпендимального узла. В 15% случаев при ТС выявляется субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома. Вентрикуломегалия чаще диспластическая либо вторичная из-за обструкции отверстия Монро гигантоклеточной астроцитомой [13, 16, 17].

Несмотря на то, что рентгенологическое исследование черепа в настоящее время проводится редко, диагностическая значимость его не исключается. На краниограммах определяются кальцификаты, располагающиеся преимущественно перивентрикулярно и в веществе мозга. По нашим данным, обызвествления в веществе мозга были обнаружены в 33,3% случаев.

Как мы отмечали ранее, ТС относится к группе полисистемных заболеваний и кроме основных перечисленных симптомов проявляется:

- поражением органов зрения в виде застойных сосков или атрофии зрительных нервов; специфичным симптомом ТС является разрастание на глазном дне в области диска зрительного нерва по типу «тутовой ягоды» [6, 7, 10];
- изменениями внутренних органов, включающими поражения сердечно-сосудистой, мочеполовой систем, органов пищеварения и т.д. [2, 4, 8, 9, 15];
- эндокринными нарушениями по типу дисфункции желез внутренней секреции, возникающими преимущественно на фоне роста опухолей [15];
- различные опухоли у пациентов младенческого возраста, как правило, предшествуют появлению типичных симптомов ТС. Специфичными для ТС являются кардиальные и глазные гамартомы, а также повышена встречаемость эпендимом и астроцитом [2, 4, 8, 9, 15]. Выявляемые при ТС опухоли внутренних органов обладают высокой склонностью к малигнизации.

Таким образом, ранняя диагностика тяжелого наследственного заболевания, каковым является ТС, способствует своевременному началу лечения, проведению реабилитационных и профилактических мероприятий в семье с использованием методов пренатальной диагностики.

Литература

1. Балязин В.А., Кравченко М.И., Фомина-Черноусова Н.А. Нейрокожные синдромы: клиника, диагностика. М., 2001. 93 с.
2. Барашнев Ю.И., Бахарев В.А., Новиков П.В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных

- заболеваний у детей // Путеводитель по клинической генетике. М.: Триада-Х, 2004. 560 с.
3. Бочков Н.П. Клиническая генетика. М.: Медицина, 1997. 288 с.
4. Горбунова В.Н., Имянитов Е.Н., Ледашева Т.А. и др. Молекулярная неврология. Ч. III. Опухоли головного мозга, онкогены и антионкогены / Под ред. акад. РАМН А.А. Скоромца. СПб.: Интермедика, 2004. 430 с.
5. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2002. 591 с.
6. Кацнельсон А.Б. Аномалии развития и заболевания глаз в раннем детском возрасте. М.: Медгиз: Ленинградское отд-е, 1957. С. 101–108.
7. Ковалевский Е.И. Болезни глаз при общих заболеваниях у детей. М.: Медицина, 2003. С. 177–187.
8. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М., 2007. 445 с.
9. Мариничева Г.С., Гаврилов В.И. Нейрокутаные синдромы. Умственная отсталость при наследственных болезнях. М.: Медицина, 1988. С. 106–126.
10. Мосин И.М. Факоматозы // Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва / Под ред. А. М. Шамшиновой. М.: Медицина, 2001. С. 325–350.
11. Наследственные болезни / Под ред. Л. О. Бадаляна, Ю. Е. Вельтищева, Т. В. Виноградовой. Ташкент: Медицина, 1980. 414 с.
12. Наследственные болезни нервной системы: Рук-во для врачей / Под ред. Ю. Е. Вельтищева, П. А. Темина. М.: Медицина, 1998. С. 83–86.
13. Сакович Р.А., Чиж Г.В. Туберозный склероз // Новости лучевой диагностики. 2002. № 1–2. С. 74–76.
14. Справочник по клинической генетике / Под ред. Л. О. Бадаляна. М.: Медицина, 1971. 248 с.
15. Темин П.А., Дорофеева М.Ю. Туберозный склероз / Московский НИИ ПДХ МЗ РФ, ДНПЦ, МБОУ «Ассоциация больных туберозным склерозом». М., 2000. 38 с.
16. Трофимова Т.Н., Ананьева Н.И., Назинкина Ю.В. и др. Нейрорадиология / Под ред. Т.Н. Трофимовой. СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. С. 86–90.
17. Холин А.В. Магнитно-резонансная томография при заболеваниях центральной нервной системы. СПб.: Гиппократ, 2000. 191 с.
18. Ali J.B.M., Sepp T., Ward S. et al. Mutations in the TSC1 gene account for a minority of patients with tuberous sclerosis // J. Med. Genet. 1998. Vol. 35. P. 969–972.
19. Au K.S., Rodriguez J.A., Finch J.L. et al. Germ-line mutational analysis of the TSC2 gene in 90 tuberous sclerosis patients // Am. J. Hum. Genet. 1998. Vol. 62. P. 286–294.

20. Beauchamp R.L., Bamwell A., McNamara P. et al. Exon scanning of the entire TSC2 gene for germline mutations in 40 unrelated patients with tuberous sclerosis // *Hum. Mutat.* 1998. Vol. 12. P. 408–416.
21. Cheadle J.P., Reeve M.P., Sampson J.R., Kwiatkowski D.J. et al. Molecular genetic advances in tuberous sclerosis // *Hum. Genet.* 2000. Vol. 107. P. 97–114.
22. Connor J.M., Yates J.R., Mann L. et al. Tuberous sclerosis: analysis of linkage to red cell and plasma protein markers // *Cytogenet. Cell Genet.* 1987. Vol. 44. P. 63–64.
23. Dabora S.L., Roberts P., Nieto A. et al. Association between a high-expressing interferon-gamma allele and a lower frequency of kidney angiomyolipomas in TSC2 patients // *Am. J. Hum. Genet.* 2001. Vol. 71. P. 750–758.
24. Fahsold R., Rott H.D., Lorenz P. A third gene locus for tuberous sclerosis is closely linked to the phenylalanine hydroxylase gene locus // *J. Hum. Genet.* 1991. Vol. 88. P. 85–90.
25. Flodman P., Baumann R., Yoshiyama K., Smith M. Classification of tuberous sclerosis families based on linkage analysis with 9q34 and 11q22–11q23 markers // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989. Vol. 45 (Suppl.): A4.
26. Gunter M., Penrose L.S. The genetics of epiloia // *J. Genet.* 1935. Vol. 31. P. 413–430.
27. Hodges A.K., Li S., Maynard J. et al. Pathological mutations in TSC1 and TSC2 disrupt the interaction between hamartin and tuberin // *Hum. Mol. Genet.* 2001. Vol. 10. P. 2899–2905.
28. Holley D.G., Martin G.R., Brenner J.I. et al. Diagnosis and management of fetal cardiac tumors: a multicenter experience and review of published reports // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995. Vol. 26. P. 516–520.
29. Hunt A., Lindenbaum R.H. Tuberous sclerosis: A new estimate of prevalence within the Oxford region // *J. Med. Genet.* 1984. Vol. 21. № 4. P. 272–277.
30. Inoki K., Li Y., Zhu T. et al. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signaling // *Nat. Cell Biol.* 2002. Vol. 4. P. 648–657.
31. Janssen L.A.J., Sandkuijl L.A., Sampson J.R., Halley D.J.J. Computer stimulation of linkage and heterogeneity in tuberous sclerosis: a critical evaluation of collaborative family data // *J. Med. Genet.* 1992. Vol. 29. P. 867–874.
32. Kandt R.S., Haines J., Smith M. et al. Linkage of a major gene locus for tuberous sclerosis to a chromosome 16 marker for polycystic kidney disease // *Am. J. Hum. Genet.* 1992. Vol. 51 (Suppl.): A4.
33. Kwiatkowska J., Jozwiak S., Hall F. et al. Comprehensive mutational analysis of the TSC1 gene: observations on frequency of mutation, associated features, and nonpenetrance // *Ann. Hum. Genet.* 1998. Vol. 62. P. 277–285.
34. Maheshwar M.M., Cheadle J.P., Jones A.C. et al. The GAP-related domain of tuberin, the product of TSC2 gene, is a target for missense mutations in tuberous sclerosis // *Hum. Mol. Genet.* 1997. Vol. 6. P. 1991–1996.
35. Nellist M., Verhaaf B., Goedbloed M.A. et al. TSC2 missense mutations inhibit tuberin phosphorylation and prevent formation of the tuberin-hamartin complex // *Hum. Mol. Genet.* 2001. Vol. 10. P. 2889–2898.
36. Northrup H., Kwiatkowski D.J., Roach E.S. et al. Evidence for genetic heterogeneity in tuberous sclerosis: one locus on chromosome 9 and at least one locus elsewhere // *Am. J. Hum. Genet.* 1992. Vol. 51. P. 709–720.
37. Osborne J.P., Fryer A., Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis // *An. N. Y. Acad. Sci.* 1991. Vol. 615. P. 125–127.
38. Sampson J.R., Scahill S.J., Stephenson J.B.R. et al. Genetic aspects of tuberous sclerosis in the west of Scotland // *J. Med. Genet.* 1989. Vol. 26. P. 28–31.
39. Sampson J.R., Janssen L.A.J., Sandkuijl L.A. Tuberous sclerosis Collaborative Group: Linkage investigation of three putative tuberous sclerosis determining loci in chromosome 9q, 11q, and 12q // *J. Med. Genet.* 1992. Vol. 29. P. 861–866.
40. Sampson J.R., Maheshwar M.M., Aspinwall R. et al. Renal cystic disease in tuberous sclerosis: role of the poly cystic kidney disease 1 gene // *Am. J. Med. Genet.* 1997. Vol. 61. P. 843–851.
41. Smith M., Haines J., Trofatter J. et al. Linkage studies in tuberous sclerosis // *Cytogenet. Cell Genet.* 1987. Vol. 46. P. 694–695.
42. Smith M., Smalley S., Cantor R. et al. Mapping of a gene determining tuberous sclerosis to human chromosome 11q14–11q23 // *Genomics.* 1990. Vol. 6. P. 105–114.
43. Sonigo P., Elmaleh A., Fermont L. et al. Prenatal MRI diagnosis of fetal cerebral tuberous sclerosis // *Pediatr. Radiol.* 1996. Vol. 26. P. 1–4.
44. Sugita K., Itoh K., Takeuchi Y. et al. Tuberous sclerosis: report of two cases studied by computer-assisted cranial tomography within one week after birth // *Brain Dev.* 1985. Vol. 7. P. 438–443.
45. van Slegtenhorst M., de Hoogt R., Hermans C. and 38 others: identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34 // *Science.* 1997. Vol. 277. P. 805–808.
46. van Slegtenhorst M., Nellist M., Nagelkerken B. et al. Interaction between hamartin and tuberin, the TSC1 and TSC2 gene product // *Hum. Mol. Genet.* 1998. Vol. 7. P. 1053–1057.
47. Wienecke R., Koning A., DeClue J.E. Identification of tuberin, the tuberous sclerosis-2 product: tuberin possesses specific Rap1GAP activity // *J. Biol. Chem.* 1995. Vol. 270. P. 16409–16414.
48. Young A. E. Combined vascular malformations // *Vascular Birthmarks. Hemangiomas and Malformations / J. B. Mulliken, A. E. Young (eds.). Philadelphia: W.B. Saunders, 1988. P. 246–274.*