

Особенности фокальной кортикальной дисплазии при tuberозном склерозе

Бычкова Е.В.¹, Дорофеева М.Ю.², Стрельников В.В.³, Аношкин К.И.³

- 1 — ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России»
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
- 2 — Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева,
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России»
125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2
- 3 — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

Туберозный склероз — орфанное аутосомно-доминантное наследственное заболевание, причиной которого являются инактивирующие мутации в генах *TSC1* или *TSC2*, сопровождающиеся гиперактивацией сигнального пути mTOR, отвечающего за регуляцию роста, пролиферации, выживаемости клеток, а также аутофагии. Одним из основных клинических симптомов tuberозного склероза является наличие туберов в головном мозге. Данные образования характеризуются нарушениями кортикальной ламинации, появлением аномальных нейронов и выраженным глиозом. Известно, что количество кортикальных туберов коррелирует с развитием нейропсихиатрических расстройств, в том числе фармакорезистентной эпилепсии. В данной статье освещены вопросы молекулярной генетики tuberозного склероза, приведена гистопатологическая характеристика кортикальных туберов, рассмотрен молекулярный механизм морфогенеза кортикальных туберов, а также приведены данные о связи этих образований с развитием неврологических проявлений и методах их лечения.

Ключевые слова: кортикальные туберы, tuberозный склероз, *TSC1*, *TSC2*, mTOR, эпилепсия.

Для цитирования: Бычкова Е.В., Дорофеева М.Ю., Стрельников В.В., Аношкин К.И. Особенности фокальной кортикальной дисплазии при tuberозном склерозе. *Медицинская генетика* 2021; 20(9): 3-13.

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.09.3-13

Автор для корреспонденции: Аношкин Кирилл Игоревич; **e-mail:** anoshkin@epigenetic.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ» на выполнение НИР в 2021 году.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 30.07.2021.

Characteristics of cortical tubers in tuberous sclerosis

Bychkova E.V.¹, Dorofeeva M.Iu.², Strelnikov V.V.³, Anoshkin K.I.³

- 1 — N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
1 Ostrovityanova st., Moscow, 117997, Russian Federation
- 2 Yu.E. Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
2 Taldomskaya st. 2, Moscow, 125412, Russian Federation
- 3 — Research Centre for Medical Genetics
1 Moskvorechye st., Moscow, 115522, Russian Federation

Tuberous sclerosis is an orphan autosomal dominant hereditary disease caused by inactivating mutations in the *TSC1* or *TSC2* genes, accompanied by hyperactivation of the mTOR signaling pathway, which is responsible for the regulation of growth, proliferation, cell survival, and autophagy. One of the main clinical symptoms of tuberous sclerosis is the formation of tubers in the brain. These formations are characterized by disorders of the cortical lamination, the appearance of abnormal neurons and severe gliosis. It is known that the presence of cortical tubers correlates with the development of neuropsychiatric disorders, including drug-resistant epilepsy. This article highlights the issues of molecular genetics of tuberous sclerosis, presents the histopathological characteristics of cortical tubers, considers mechanism of morphogenesis of cortical tubers, and also presents the data on relationship of these formations with the development of neurological manifestations and methods of their treatment.

Keywords. Malformations of Cortical Development, Tuberous Sclerosis, Tuberous Sclerosis Complex 1 Protein, Tuberous Sclerosis Complex 2 Protein, Mechanistic Target of Rapamycin Complex 1, Epilepsy.

For citation: Bychkova E.V., Dorofeeva M.Iu., Strelnikov V.V., Anoshkin K.I. Characteristics of cortical tubers in tuberous sclerosis. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2021; 20(9): 3-13. (In Russ.)

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.09.3-13

Corresponding author: Kirill I. Anoshkin, e-mail: anoshkin@epigenetic.ru

Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

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

Accepted: 30.07.2021.

Введение

Туберозный склероз (ТС) относится к факоматозам. На данный момент частота возникновения ТС в мире оценивается в 1 на 6000–10000 рождений [1]. Продукты генов *TSC1* и *TSC2* гамартин и туберин совместно с белком TBC1D7 формируют комплекс, осуществляющий негативную регуляцию пути mTOR, участвующего в контроле клеточного роста и аутофагии. Инактивирующие мутации в генах комплекса ТС вызывают устойчивую активацию ГТФ-связывающего белка RHEB, который является активатором протеинкиназы mTOR. Активация mTOR, в свою очередь, запускает каскады фосфорилирования, приводящие к росту и пролиферации клеток и подавлению аутофагии [1,2].

Фенотипические проявления ТС характеризуются широкой вариабельностью. К ним относятся поражения сердца, лёгких, почек, кожи и головного мозга. Наличие кортикальных туберов, субэпендимальных узлов, субэпендимальных гигантоклеточных астроцитов в коре головного мозга и/или подкорковом белом веществе является отличительной характеристикой ТС в головном мозге и встречается в 80–90% случаев заболевания [3].

В 80–90% случаев ТС сопровождаются эпилепсией, развивающейся в возрасте до трех лет. Также у пациентов с ТС наблюдаются когнитивные, поведенческие и психиатрические нарушения, такие как нарушения интеллектуального развития, умственная отсталость, расстройства аутистического спектра и фармакорезистентная эпилепсия. Было показано, что данные нарушения связаны с наличием кортикальных туберов [4].

Туберы представляют собой области поврежденного неокортекса, представленные диспластическими клетками и нарушением нормальной гексаламинарной структуры коры головного мозга. Наиболее часто у пациентов с ТС обнаруживаются множественные туберы различных размеров и форм, включая кальцинированные и кистовидные. Туберы наблюдаются во всех отделах коры головного мозга, а также могут встречаться в коре мозжечка [5].

Роль пути mTOR в морфогенезе тубера

Туберы начинают формироваться на 19 неделе беременности. Образование морфологически изменённых

астроцитов и гигантских клеток и их присутствие в подкорковых зонах, по-видимому, являются начальными событиями морфогенеза тубера. Астроциты с изменённой морфологией обнаруживаются в абортном материале уже на 19–21-й неделях беременности, к 24-й неделе беременности выявляются гигантские клетки. Присутствие аномальных нейронов является относительно поздним событием в развитии туберов: они наблюдаются на 36–39-й неделе беременности. Появление хорошо очерченных кортикальных туберов совпадает с появлением аномальных нейронов и пучков нейрофиламентов, отграничивающих нижнюю часть фокального повреждения [6].

Кора головного мозга человека развивается из предшественников нейроэпителиальных клеток, из которых образуются предшественники радиальной глии. Радиальная глия локализуется в субвентрикулярной зоне развивающегося мозга и дает начало нейрональным и глиальным клеткам, а также обеспечивает физический субстрат для миграции нейронов в определенные кортикальные слои.

Путь mTOR/S6K/4E-BP играет важную роль во время развития коры головного мозга, контролируя поддержание клеточного гомеостаза и энергетического метаболизма и участвуя в регуляции пролиферации, дифференцировки, миграции и выживания клеток, а также в образовании и работе синапсов [7]. Кроме того, этот путь остается функционально активным во взрослом возрасте, поддерживая клеточный метаболизм, синаптическую реорганизацию и аутофагию. mTOR — высоко консервативная серин-треониновая протеинкиназа, входящая в состав комплексов mTORC1 и mTORC2. Аллостерическим ингибитором mTORC1 является макролид рапамицин. Одной из важнейших функций mTORC1 в ткани головного мозга является регулирование активности трансляции мРНК вблизи синапсов, что играет роль в механизме нейронной передачи сигналов [8]. Подавление передачи сигналов mTORC1 во время дифференцировки нейронов человека является необходимым условием нормального нейро- и глиогенеза [9]. Гиперактивация mTORC1 в нейрональных клетках-предшественниках вызывает их преждевременную дифференцировку, опосредуя таким образом увеличение толщины коры. Интересно, что скорость пролиферации кле-

ток-предшественников при гиперактивации mTOR не нарушается [10]. Активация mTORC1 в клетках радиальной глиии может ингибировать экспрессию нейрональных генов и увеличивать образование элементов глиии. Напротив, подавление mTORC1 способствует нейрогенезу и нарушению глиогенеза. Правильная кортикальная ламинация — это последовательный процесс, в котором каждый этап миграции может зависеть от успеха предыдущего этапа. Измененная миграция или дифференцировка в небольшой популяции клеток может нарушить формирование больших групп клеток. При этом миграционные сигналы от мутантных клеток могут нарушать стратификацию нормальных клеток, не содержащих мутации. Таким образом, нарушение регуляции этого пути во время кортикогенеза может резко затруднить кортикальную ламинацию и привести к образованию аномально дифференцированных клеток и выраженной цитоархитектурной дезорганизации [9].

Также существует мнение о том, что гиперактивация mTORC1 может ухудшать выживаемость нейронов, что изменяет соотношение нейронов и глиии. Исследование специфичных для кортикальных слоев нейрональных маркеров NeuN, SMI32, Tbr1, Satb2, Cux2, ER81 и ROR β в ткани туберов показывает общее снижение количества нейронов, а также нарушение кортикальной ламинации, обнаруживая маркеры, специфичные для определенных кортикальных слоев, хаотично разбросанными по всему объему туберов, а также в коре, окружающей туберы. При этом верхние кортикальные слои оказываются наиболее поврежденными из-за наличия нейронов, которые в норме должны были перемещаться в более глубокие кортикальные слои [11].

Существуют предположения о двойном происхождении патологических клеток кортикальных туберов: часть нейронов мигрирует в кортикальную пластинку из слоя гранулярных клеток и маргинальной зоны, в то время как остальные клетки мигрируют из белого вещества. В исследовании на мышах с нокаутом гена *TSC2* в клетках радиальной глиии показаны дефекты кортикальной ламинации, утолщение коры, увеличенные клетки, астроглиоз и гипомиелинизация [12]. Показано, что нарушенная миграция нейронов является следствием дефектного нейронального цилиогенеза. Радиальные глиальные клетки контактируют с желудочками головного мозга и несут первичные реснички, которые предположительно имеют ингибирующее воздействие на путь mTORC1. При инактивации генов, ответственных за развитие первичных ресничек наблюдалось увеличение количества предшественников нервных клеток, а также увеличение размеров боковых желудочков, что предотвращалось обработкой клеток

рапамицином [13]. Чрезмерная активация mTOR также приводит к нарушению аутофагии, следствием чего является гиперплазия клеток [14].

В исследовании John D. Blair с соавт. [9] продемонстрировано, что существует период нейрогенеза для фармакологической супрессии пути mTOR, которая может предотвратить дефекты дифференцировки нейронов и гипертрофию клеток. По истечении этого периода лечение ингибиторами mTOR может снизить гиперактивацию mTORC1 и уменьшить гипертрофию нейронов и глиии, однако не может полностью восстановить нормальное развитие коры головного мозга.

Путь mTOR ингибируется гетеродимерным комплексом, состоящим из белков гамартина, туберина и TBC1D7. Гамартин кодируется геном *TSC1* (9q34.13), туберин — геном *TSC2* (16p13.3). Гамартин и туберин стабилизируют друг друга, что подтверждено значительным снижением количества белка TSC1 при гомозиготной мутации в гене *TSC2* и наоборот — снижением количества белка TSC2 при гомозиготной мутации в гене *TSC1* [10]. Было продемонстрировано, что в результате инактивирующих мутаций в гене *TBC1D7* частично нарушается ассоциация между гамартином и туберином, однако нокаут гена *TBC1D7* не является причиной TC [15].

Белковый комплекс TSC1-TSC2-TBC1D7 осуществляет регуляцию активности протеинкиназы mTOR посредством ингибирования регуляторного белка RHEB. Контроль сигнального пути mTOR обусловлен наличием GAP-домена в туберине, который осуществляет гидролиз GTP, связанного с RHEB, тем самым инактивируя белок. RHEB является активатором mTORC1-комплекса, состоящего из протеинкиназы mTOR, регуляторного белка Raptor, белка mLST8, ассоциированного с каталитическим доменом mTORC1, и двух ингибирующих субъединиц — DEPTOR и PRAS40 [2]. В неактивной форме RHEB не способен вызывать активацию mTOR (рис. 1).

В результате инактивирующих мутаций в генах *TSC1* или *TSC2* нарушается ингибирование белка RHEB. Конститутивная активность RHEB приводит к гиперактивации mTORC1. Это приводит к фосфорилированию ключевых эффекторов синтеза белка — киназы p70S6 и 4E-BP1. Киназа p70S6 фосфорилирует рибосомальный белок S6, в результате чего происходит фосфорилирование факторов элонгации транскрипции, что облегчает трансляцию и клеточный рост. Помимо этого, фосфорилирование киназы p70S6 обеспечивает синтез липидов через активацию SREBP. Фосфорилирование 4E-BP1 стабилизирует мРНК и, таким образом, повышает эффективность инициации и элонгации [7, 10]. Результатом этого яв-

ляется усиление трансляции, нарушение миграции, роста и дифференцировки клеток, а также подавление аутофагии. Нарушение регуляции этого пути во время кортикогенеза может резко затруднить кортикальную ламинацию [7].

Генетический механизм

Для некоторых новообразований при ТС (субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, ангиомиолипома, лицевая ангиофиброма) описано соблюдение двухударной гипотезы Кнудсона для генов-супрессоров опухолей, однако остается неясным, является ли данная гипотеза достоверной в отношении кортикальных туберов. Существуют предположения о том, что для формирования кортикальных туберов может быть достаточно моноаллельной мутации. В исследовании Katie R. Martin с соавт. [16] было продемонстрировано, что лишь в трети кортикальных туберов обнаруживаются биаллельные мутации. В другом исследовании нейронов, происходящих от индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека [17], было показано, что снижение уровня белка TSC2 незначительно различалось в клетках с биаллельной и моноаллельной мутацией в гене *TSC2*. При этом моноал-

лельной мутации в гене *TSC2* оказалось достаточно для того, чтобы вызвать нарушение регуляции активности mTOR в нейронах и привести к увеличению размера сомы и отростков нейронов. Однако было продемонстрировано, что нарушение экспрессии нейрональных генов *ITGB4*, *ITGA6*, *SRPX2*, *EZR*, *CD44* и *CAPG*, идентифицированное в кортикальных туберах, наблюдалось в нейронах, имеющих биаллельные мутации в гене *TSC2*, в то время как в нейронах с моноаллельной мутацией экспрессия этих генов не изменялась. Показано, что данные гены участвуют в регуляции клеточной адгезии и миграции клеток и кодируют белки, локализующиеся преимущественно во внеклеточной области, особенно в экзосомах. Помимо этого, нейроны с гомозиготной мутацией показали повышенную синхронность нейрональной активности, являющуюся одним из признаков эпилепсии, по сравнению с нейронами с гетерозиготной мутацией. Гиперсинхронность нейрональной активности снижалась при обработке нейронов рапамицином, но возобновлялась при прекращении действия рапамицина.

Гипотезу Кнудсена в отношении кортикальных туберов подтверждает исследование развития кортикальных сфероидов [9], в котором сфероиды демонстрировали картину нарушения развития коры, характерную

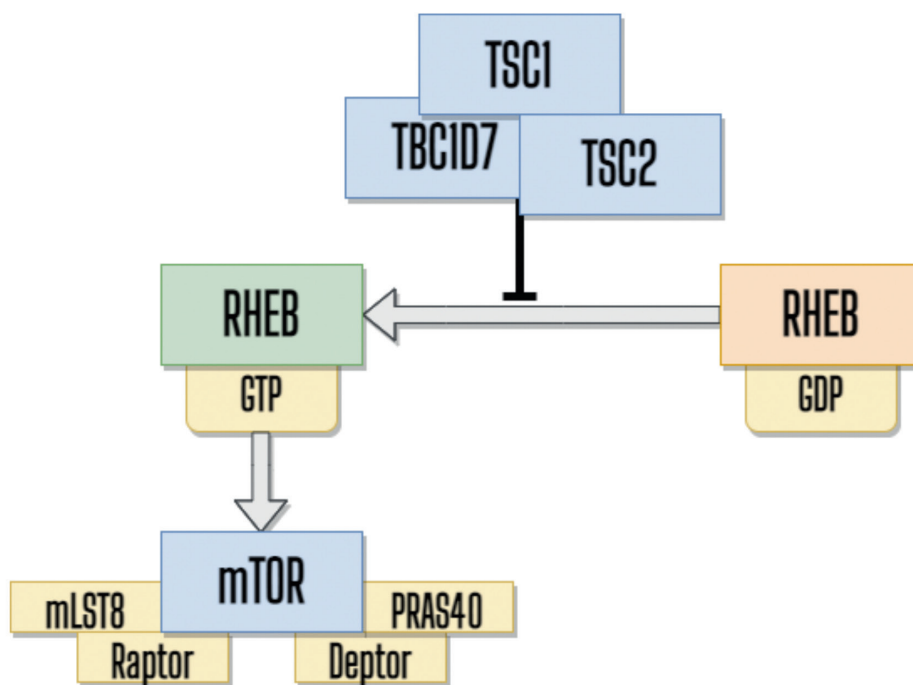


Рис. 1. Ингибирование сигнального пути mTOR комплексом TSC1-TSC2-TBC1D7.

для кортикальных туберов (сниженную по сравнению с нормальным развитием экспрессию нейрональных маркеров и повышенную экспрессию маркеров глии), только при биаллельной инактивации генов *TSC1* или *TSC2*. Peter B. Crino с соавт. провели секвенирование ДНК отдельных P-S6-иммунореактивных гигантских клеток, выделенных из ткани кортикальных туберов. В этих клетках были обнаружены биаллельные мутации в генах *TSC1* или *TSC2*, однако в ДНК, выделенной из периферической крови, и ДНК, выделенной из срезов ткани туберов, мутаций второго удара обнаружено не было [17].

Одна из возможных причин того, что биаллельные мутации не обнаруживаются в ткани мозга пациентов с ТС, заключается в том, что туберы состоят из клеток различного происхождения. Туберы содержат морфологически изменённые клетки с высокой активностью mTORC1, а также нормальные нейроны и глиальные клетки. Кроме того, туберы инфильтрируются иммунными клетками, снижая частоту мутантных аллелей. Таким образом, низкая частота аллелей может затруднить идентификацию потери гетерозиготности в кортикальных туберах. Помимо этого, мутации могут располагаться в некодирующих участках генов (интронах, промоторах, регуляторных участках), вследствие чего могут быть не обнаружены при секвенировании экзона [9].

Многие исследования ТС направлены на изучение возможных корреляций между генотипом и фенотипом. Достоверно подтвержденные корреляции могут играть значительную роль в прогнозировании возможных проявлений ТС и тяжести течения заболевания при конкретном генотипе. Показано, что пато-

генные мутации в генах *TSC1* и *TSC2* характеризуются различной тяжестью фенотипических проявлений. Мутации в гене *TSC2* связаны с более серьезными фенотипическими проявлениями по сравнению с мутациями в гене *TSC1* [18,19] (рис. 2).

Было показано, что у пациентов с мутацией в гене *TSC1* кортикальные туберы встречаются реже, чем у пациентов с мутацией в гене *TSC2*, при этом среднее количество туберов и отношение объема туберов к объему головного мозга также ниже у пациентов с патогенным вариантом гена *TSC1* [19–21]. Кистовидные и кальцинированные туберы чаще обнаруживаются у пациентов с мутациями в гене *TSC2* [20,22].

Патогенные мутации в гене *TSC2* сопровождаются повышенным риском возникновения нарушений развития, умственной отсталости, инфантильных спазмов [20,23]. При оценке когнитивного, речевого и моторного развития младенцев и детей младшего возраста с помощью шкалы MSEL было выявлено, что пациенты с патогенными вариантами гена *TSC2* значительно чаще имеют задержку в развитии в возрасте двух лет, чем пациенты, у которых был обнаружен патогенный вариант гена *TSC1* или мутаций в генах *TSC1* и *TSC2* обнаружено не было [24]. Кроме того, эпилепсия и инфантильные спазмы наблюдаются чаще у пациентов с мутациями в гене *TSC2*, причем инфантильные спазмы характеризуются более ранним началом ($\approx 1,2$ года), чем у пациентов с патогенным вариантом в гене *TSC1* ($\approx 2,7$ года) [19,23,25].

В исследованиях транскриптома кортикальных туберов [26, 27] была показана повышенная экспрессия генов, участвующих в регуляции врожденного и адаптивного иммунитета и клеточной адгезии. Гены,

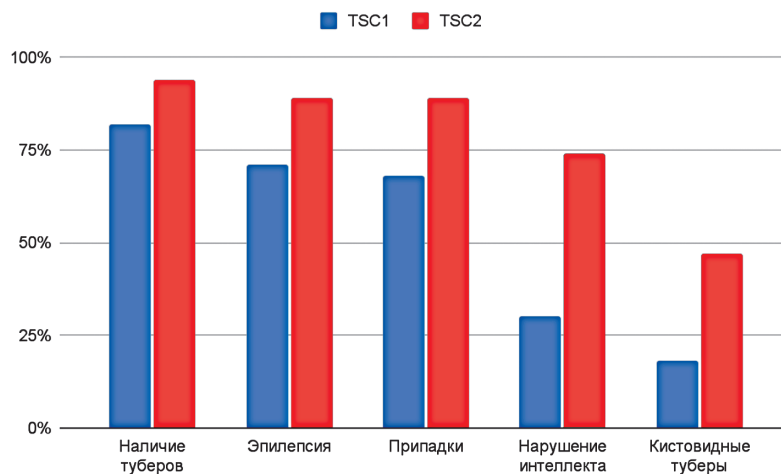


Рис. 2. Частота неврологических проявлений ТС у пациентов с мутациями в гене *TSC1* (синий) и гене *TSC2* (красный).

экспрессия которых была значительно снижена в кортикальных туберах, принимают участие в процессе нейрогенеза, регуляции глутаматергической и ГАМК-ергической синаптической передачи, а также формировании калиевых каналов внутреннего выпрямления (таблица).

Существуют данные об изменении экспрессии микроРНК в ткани кортикальных туберов. Обнаружена повышенная экспрессия микроРНК семейства miR-34 (miR-34a, miR-34b и miR-34c), нацеленных на экспрессию генов, играющих роль в кортикогенезе и передаче сигналов рецептора глутамата, поэтому данные микроРНК могут послужить мишенью для терапии эпилепсии и когнитивных нарушений при ТС [26]. Также повышенная экспрессия miR-34b-5p может активировать воспаление в реактивных астроцитах. В эпилептических туберах была показана сверхэкспрессия miR-142-3p, miR142-5p, miR223-3p, miR32-5p и miR200b-3p, которые осуществляют негативную регуляцию экспрессии ряда генов, участвующих в различных неврологических расстройствах, включая эпилепсию (*SLC12A5*, *SYT1*, *GRIN2A*, *GRIN2B*, *KCNB1*, *SCN2A*, *MEF2C* и *TSC1*) [28]. Предполагается, что по-

вышенная активация mTOR приводит к индукции miR-23a и 34a, опосредованной активацией белка p53. Эти микроРНК снижают экспрессию генов, участвующих в синаптической передаче и развитии нейронов, что играет роль в формировании эпилептических туберов. Воспаление в эпилептических туберах, в свою очередь, провоцирует дополнительную экспрессию микроРНК [29].

Гистопатология кортикальных туберов

Вследствие активации пути mTOR в туберах головного мозга нарушается нормальная гексаламинарная архитектура, формируются атипичные нейроны и глиальные клетки, а также значительно снижается количество нормальных нейронов [11]. Аномальные клетки представлены морфологически изменёнными нейронами, гигантскими клетками и представителями глии — глиотическими и реактивными астроцитами, олигодендроцитами и микроглией.

Морфологически изменённые нейроны представляют собой клетки с увеличенной сомой, отростками неправильной формы, высоким содержанием нейро-

Таблица

Изменение экспрессии некоторых генов в кортикальных туберах

Ген	Функция кодируемого белка	Уровень экспрессии
<i>CCL2</i>	Рекрутирует моноциты, Т-клетки памяти и дендритные клетки к участкам воспаления	Повышен
<i>CCL3</i>	Участвует в процессе острого воспаления, привлечении и активации полиморфноядерных лейкоцитов	Повышен
<i>CCL4</i>	Является хемоаттрактантом для естественных киллеров, моноцитов и других иммунных клеток	Повышен
<i>SERPINA3</i>	Участвует в регуляции воспаления и иммунного ответа	Повышен
<i>CX3CR1</i>	Рецептор хемокина CX3CL1, участвующего в адгезии и миграции лимфоцитов	Повышен
<i>ECM2</i>	Принимает участие в клеточной адгезии	Повышен
<i>VCAM1</i>	Принимает участие в адгезии лейкоцитов и эндотелиальных клеток, передаче сигналов	Повышен
<i>CD44</i>	Рецептор гиалуроновой кислоты, участвует в активации лимфоцитов, рециркуляции и хоминге гемопозитических клеток	Повышен
<i>DCLK1</i>	Способствует нейрональной миграции в процессе нейрогенеза	Повышен
<i>LTF</i>	Участвует в связывании и транспорте ионов железа, обладает антибактериальными, противовирусными, противопаразитарными, каталитическими, противораковыми и противоаллергическими функциями и свойствами	Повышен
<i>GAD1</i>	Катализирует преобразование глутамата в ГАМК	Снижен
<i>GLT1D1</i>	Способствует выведению глутамата из синаптической щели	Снижен
<i>GABRA5</i>	Рецептор ГАМК	Снижен
<i>KCNJ3</i>	Участвует в восстановлении мембранного потенциала покоя при гиперполяризации за счёт проведения слабого тока калия внутрь клетки	Снижен
<i>NCAM1</i> , <i>NCAM2</i>	Передают сигнал, индуцирующий рост нейритов, принимают участие в клеточной адгезии	Снижен

филаментов и телец Ниссля в цитоплазме. Гипертрофированные нейроны могут располагаться во всех кортикальных слоях, а также в субкортикальном белом веществе [30].

Гигантские клетки — большие эозинофильные клетки с центрально расположенным ядром, выступающим ядрышком и базофильными тельцами Ниссля и нейрофибриллами в цитоплазме. При электронной микроскопии в гигантских клетках выявляются признаки астроцитов — глиальные филаменты и лизосомы. Иммуногистохимические исследования показывают, что гигантские клетки несут маркеры зрелых нейронов (NeuN, синаптофизин, MAP2, нейрон-специфическая енолаза, нейропептид Y), однако помимо маркеров нейронов гигантские клетки несут и маркеры астроцитов (GFAP, β -кристаллин, S-100) [31]. Помимо этого, в некоторых случаях наблюдается экспрессия маркеров нейрональных клеток-предшественников, таких как виментин, нестин, SOX2 и CD133 [6]. Интерес представляет выявленная в гигантских клетках экспрессия маркеров интернейронов (GABA, парвальбумин, кальбиндин). Вопрос о происхождении гигантских клеток в настоящее время полностью не исследован.

Астроциты представлены в туберах в значительно большем количестве, чем в зоне вокруг тубера. Астроциты кортикальных туберов положительно окрашиваются на GFAP, S100 β и CD44. В пределах тубера выделяют две субпопуляции аномальных астроцитов — глиотические и реактивные. Глиотические астроциты характеризуются меньшими размерами, удлинёнными отростками и снижением уровня переносчиков глутамата, глутаминсинтетазы и калиевых каналов внутреннего выпрямления, что ведет к гипервозбудимости нервной ткани и развитию эпилепсии. Реактивные астроциты отличаются увеличенными размерами и располагаются в окружении гигантских клеток. Глиотические астроциты преобладают в кортикальных туберах, но популяция астроцитов является динамичной, чем может быть обусловлено изменение эпилептогенности и размеров туберов [32].

Экспрессия HLA-DR, CCL2 и белка SerpinA3 указывает на активацию микроглии в пределах туберов [33].

Микроглия часто сгруппирована вокруг диспластических нейронов и гигантских клеток, а также связана с иммунными медиаторами, включая CD8-положительные Т-лимфоциты и компоненты каскада комплемента. Показана повышенная экспрессия генов иммунной системы и воспалительного ответа (гены, кодирующие компоненты комплемента, хемокины и элементы главного комплекса гистосовместимости (МНС)) [34]. Активация микроглии может оказывать повреждающее действие на олигодендроциты и ней-

роны, способствуя дисфункции нейронов и, как следствие, неврологическим сопутствующим заболеваниям и повышенной возбудимости [35]. Провоспалительные факторы, экспрессируемые клетками микроглии, увеличивают проницаемость гематоэнцефалического барьера, что способствует инфильтрации лимфоцитами, о чем говорит значительное увеличение количества CD3-положительных клеток в туберах по сравнению с нормальной корой [36].

Помимо прочего, обнаружено увеличение плотности сосудов кортикального слоя и белого вещества в туберах по сравнению с окружающей перилезионной корой. С возрастом у пациентов с ТС васкуляризация прогрессирует, в то время как у здоровых людей плотность сосудов снижается. Это может быть связано с обусловленным гиперактивацией mTOR увеличением синтеза фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), а также с активацией клеток микроглии [36].

Кальцификация кортикальных туберов встречается у 54% пациентов с ТС и увеличивается с возрастом [37]. Наличие туберов с признаками кальцификации коррелирует с более тяжелыми приступами эпилепсии и ранним дебютом заболевания [38]. Помимо этого, было показано, что кальцификация в эпилептических очагах указывает на фармакорезистентный тип эпилепсии у пациентов с ТС, в связи с чем кальцификация может служить маркером фармакорезистентной эпилепсии [37].

Кистовидные туберы обнаруживаются примерно в половине случаев ТС в раннем возрасте [39]. Предположительно, кистовидные туберы возникают в результате клеточной дегенерации туберов, изменения миграции нейронов или апоптотических процессов. В кистовидных туберах и прилегающей к ним области глиоз выражен значительнее, чем в обычных туберах. Показана корреляция между наличием кистовидных туберов и более тяжелым течением эпилепсии [22].

Связь эпилепсии с кортикальными туберами

Эпилепсия наблюдается у 85-90% пациентов с диагнозом *туберозный склероз*. При этом только в 40–60% случаев эпилепсия поддается лечению противосудорожными препаратами [40]. Развитие эпилепсии связано с кортикальными туберами, что подтверждается сокращением или устранением приступов при хирургическом удалении туберов. Существует корреляция между количеством туберов и степенью тяжести эпилепсии и умственной отсталости. При этом показано, что отношение объема туберов к объему головного мозга является более достоверным показателем для прогнозирования когнитивных нарушений [41].

При ЭЭГ-исследовании можно выявить зону инициации приступа — эпилептиформные разряды появляются в центре эпилептогенного тубера и распространяются к его периферии и на зону коры, окружающей тубер. Некоторые исследователи утверждают, что прилегающая перилезионная кора обладает собственной эпилептогенной активностью [42].

Механизм эпилептической активности туберов остается актуальным вопросом для изучения. Гиперактивация mTOR напрямую связана с эпилептогенезом, что подтверждается результатами клинических исследований (EXIST-3) [43] и исчезновением/сокращением числа эпилептических приступов при использовании ингибиторов mTOR [35]. Роль в механизме эпилептогенеза отводится нарушениям синаптической передачи возбуждающего нейромедиатора глутамата: показана повышенная экспрессия инотропных рецепторов глутамата, а также сниженная экспрессия глиальных транспортеров глутамата в кортикальных туберах. Помимо этого, обнаружены незрелые рецепторы ГАМКа, которые не могут принимать участие в передаче тормозных сигналов. Показано также снижение экспрессии калиевого канала Kir 4.1 [32]. Эти факторы препятствуют подавлению возбуждающих сигналов, приводя к гипервозбуждению клеток, и могут послужить терапевтической мишенью для лечения эпилепсии при ТС. Продукция провоспалительных цитокинов активированной микроглией, по-видимому, тоже вносит вклад в развитие эпилепсии. Роль активации микроглии в патогенезе эпилепсии спорна: неизвестно, является ли активация микроглии следствием эпилептических припадков или причиной активации микроглии является гиперактивация mTOR [44].

Методы лечения эпилепсии при ТС

Традиционный подход к лечению эпилепсии при ТС подразумевает начало лечения с момента дебюта эпилепсии, однако эпилептиформная активность на ЭЭГ определяется еще до начала клинических проявлений. В связи с этим, рекомендуется проводить регулярный видео-ЭЭГ мониторинг младенцев с ТС и назначать терапию с появлением первых очагов эпилептиформной активности на ЭЭГ [45, 46]. В качестве противоэпилептических препаратов, в основном, используют препараты, влияющие на действие и содержание ГАМК (вигабатрин, клобазам) [7].

Ингибиторы mTOR, такие как рапамицин или эверолимус, показали эффективность против различных типов опухолей при ТС, но их эффективность в отношении неврологических симптомов более ограничена. Рапамицин действует как аллостерический ингиби-

тор, который способствует связыванию и ингибированию передачи сигналов от mTORC1. Длительное лечение рапамицином также может предотвращать сборку mTORC2, поэтому препарат нуждается в дальнейших модификациях [47]. Аналог рапамицина эверолимус продемонстрировал выраженный противоэпилептический эффект у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в плацебо-контролируемом исследовании EXIST-3 [43, 48].

Одним из методов лечения фармакорезистентной эпилепсии является резекция эпилептогенных туберов в головном мозге [49]. Избавление от приступов при резекции туберов происходит в 50–60% случаев. Удаление перилезионной коры вместе с эпилептогенным тубером дает более высокий результат по сравнению с удалением только самого тубера [50]. Зачастую хирургическое лечение не приносит полного избавления от эпилепсии по ряду причин: возникновение вторичных очагов, неоднозначная локализация эпилептогенных туберов, невозможность идентификации целого очага. В настоящее время разработан четырехэтапный подход к хирургии эпилепсии, заключающийся в определении эпилептогенного очага с использованием ЭЭГ, резекции обнаруженного очага, последующей замене электродов для выявления потенциального вторичного очага и его резекции. Данный хирургический подход позволяет увеличить эффективность оперативного вмешательства при лечении эпилепсии.

Заключение

Несмотря на значительный объем знаний о ТС, многие аспекты нуждаются в дальнейших исследованиях. В данном обзоре приведена информация о генетических аспектах ТС, роли сигнального пути mTOR в патогенезе ТС, происхождении кортикальных туберов, их гистопатологии и связи с неврологическими заболеваниями. На данный момент выявлено, что морфогенез туберов начинается уже в эмбриональном развитии на этапе дифференцировки клеток радиальной глии, выяснены основные паттерны клеток, представленных в кортикальных туберах, доказана связь туберов с психоневрологическими нарушениями, такими как задержка в умственном развитии, расстройства аутистического спектра и эпилепсия. Однако остаются нераскрытыми точные причины кортикальной дисламации, образования аномальных клеток, а также механизм эпилептогенеза. Кроме этого, данные исследований двухударного механизма мутаций в кортикальных туберах противоречивы, поэтому необходимы дальнейшие исследования молекулярно-генетического механизма развития этих образований.

В связи со значительной вариабельностью проявлений ТС и их тяжести необходимо изучение потенциальных факторов риска возникновения тех или иных симптомов. За последние 10 лет удалось достичь значительных результатов в лечении ТС с применением ингибитора mTOR эверолимуса, однако препараты этой группы имеют серьезные побочные эффекты и нуждаются в дальнейших модификациях. С целью излечения от фармакорезистентной эпилепсии успешно проводится резекция эпилептогенных кортикальных туберов. В настоящее время разрабатываются новые подходы к хирургии эпилепсии, однако и данный вид лечения все еще не дает стопроцентного избавления от приступов. Изучение кортикальных туберов затрудняется малой выборкой пациентов. Резекция кортикальных туберов нашла широкое распространение в лечении эпилепсии, но полученного материала зачастую бывает недостаточно для проведения качественных достоверных исследований.

Литература

- Henske E.P., Józwiak S., Kingswood J.C., et al. Tuberous sclerosis complex. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2:16035.
- Saxton R.A., Sabatini D.M. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell*. 2017;168:960–976.
- Curatolo P., Moavero R., de Vries P.J. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *The Lancet Neurology*. 2015;14:733–745.
- Дорофеева М.Ю. Туберозный склероз. Диагностика и лечение. Москва: АДАРЕ; 2017. 292 с.
- Feliciano D.M. The Neurodevelopmental Pathogenesis of Tuberous Sclerosis Complex (TSC). *Frontiers in Neuroanatomy*. 2020;14:39.
- Gelot A.B., Represa A. Progression of Fetal Brain Lesions in Tuberous Sclerosis Complex. *Frontiers in Neuroscience*. 2020;14:899.
- Salussolia C.L., Klonowska K., Kwiatkowski D.J., Sahin M. Genetic Etiologies, Diagnosis, and Treatment of Tuberous Sclerosis Complex. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2019;20:217–240.
- Lim K.C., Crino P.B. Focal malformations of cortical development: New vistas for molecular pathogenesis. *Neuroscience*. 2013;252:262–276.
- Blair J.D., Hockemeyer D., Bateup H.S. Genetically engineered human cortical spheroid models of tuberous sclerosis. *Nature Medicine*. 2018;24:1568–1578.
- Tee A.R., Sampson J.R., Pal D.K., Bateman J.M. The role of mTOR signalling in neurogenesis, insights from tuberous sclerosis complex. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2016;52:12–20.
- Mühlebner A., Iyer A.M., van Scheppingen J., et al. Specific pattern of maturation and differentiation in the formation of cortical tubers in tuberous sclerosis complex (TSC): Evidence from layer-specific marker expression. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. 2016;8:9.
- Way S.W., McKenna J., Mietzsch U., et al. Loss of Tsc2 in radial glia models the brain pathology of tuberous sclerosis complex in the mouse. *Human Molecular Genetics*. 2009;18:1252–1265.
- Foerster P., Daclin M., Asm S., et al. mTORC1 signaling and primary cilia are required for brain ventricle morphogenesis. *Development (Cambridge)*. 2017;144:201–210.
- Yasin S.A., Ali A.M., Tata M., et al. mTOR-dependent abnormalities in autophagy characterize human malformations of cortical development: Evidence from focal cortical dysplasia and tuberous sclerosis. *Acta Neuropathologica*. 2013;126:207–218.
- Dibble C.C., Elis W., Menon S., et al. TBC1D7 Is a Third Subunit of the TSC1-TSC2 Complex Upstream of mTORC1. *Molecular Cell*. 2012;47:535–546.
- Martin K.R., Zhou W., Bowman M.J., et al. The genomic landscape of tuberous sclerosis complex. *Nature Communications*. 2017;8:15816.
- Winden K.D., Sundberg M., Yang C., et al. Biallelic mutations in TSC2 lead to abnormalities associated with cortical tubers in human iPSC-derived neurons. *Journal of Neuroscience*. 2019;39:9294–9305.
- Sancak O., Nellist M., Goedbloed M., et al. Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: Genotype-phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in tuberous sclerosis complex. *European Journal of Human Genetics*. 2005;13:731–741.
- Jansen F.E., Braams O., Vincken K.L., et al. Overlapping neurologic and cognitive phenotypes in patients with TSC1 or TSC2 mutations. *Neurology*. 2008;70:908–915.
- Ogórek B., Hamieh L., Hulshof H.M., et al. TSC2 pathogenic variants are predictive of severe clinical manifestations in TSC infants: results of the EPISTOP study. *Genetics in Medicine*. 2020;22:1489–1497.
- Overwater I.E., Swenker R., van der Ende E.L., et al. Genotype and brain pathology phenotype in children with tuberous sclerosis complex. *European Journal of Human Genetics*. 2016;24:1688–1695.
- Chu-Shore C.J., Major P., Montenegro M., Thiele E. Cyst-like tubers are associated with TSC2 and epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Neurology*. 2009;72:1165–1169.
- Ding Y., Wang J., Zhou S., et al. Genotype and Phenotype Analysis of Chinese Children With Tuberous Sclerosis Complex: A Pediatric Cohort Study. *Frontiers in Genetics*. 2020;11:204.
- Farach L.S., Pearson D.A., Woodhouse J.P., et al. Tuberous Sclerosis Complex Genotypes and Developmental Phenotype. *Pediatric Neurology*. 2019;96:58–63.
- He J., Zhou W., Shi J., et al. Analysis of genotypes, EEG and phenotypes of tuberous sclerosis complex patients. *National Medical Journal of China*. 2020;100:136–140.
- Mills J.D., Iyer A.M., van Scheppingen J., et al. Coding and small non-coding transcriptional landscape of tuberous sclerosis complex cortical tubers: Implications for pathophysiology and treatment. *Scientific Reports*. 2017;7:8089.
- Boer K., Crino P.B., Gorter J.A., et al. Gene expression analysis of tuberous sclerosis complex cortical tubers reveals increased expression of adhesion and inflammatory factors. *Brain Pathology*. 2010;20:704–719.
- Bagla S., Cukovic D., Asano E., et al. A distinct microRNA expression profile is associated with α [11C]-methyl-L-tryptophan (AMT) PET uptake in epileptogenic cortical tubers resected from patients with tuberous sclerosis complex. *Neurobiology of Disease*. 2018;109:76–87.
- Dombkowski A.A., Batista C.E., Cukovic D., et al. Cortical Tubers: Windows into Dysregulation of Epilepsy Risk and Synaptic Signaling Genes by MicroRNAs. *Cerebral Cortex*. 2016;26:1059–1071.
- Boer K., Troost D., Jansen F., et al. Clinicopathological and immunohistochemical findings in an autopsy case of tuberous sclerosis complex. *Neuropathology*. 2008;28:577–590.
- Mizuguchi M. Abnormal giant cells in the cerebral lesions of tuberous sclerosis complex. *Congenital Anomalies*. 2007;47:2–8.
- Wong M., Crino P.B. Tuberous sclerosis and epilepsy: Role of astrocytes. *GLIA*. 2012;60:1244–1250.
- Zhang B., Zou J., Han L., et al. Microglial activation during epileptogenesis in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2016;57:1317–1325.
- Boer K., Jansen F., Nellist M., et al. Inflammatory processes in cortical tubers and subependymal giant cell tumors of tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Research*. 2008;78:7–21.
- Zimmer T.S., Broekaart D.W.M., Gruber V.E., et al. Tuberous Sclerosis Complex as Disease Model for Investigating mTOR-Related Gliopathy During Epileptogenesis. *Frontiers in Neurology*. 2020;11:1028.

36. Veersema T.J., de Neef A., van Scheppingen J., et al. Changes in vascular density in resected tissue of 97 patients with mild malformation of cortical development, focal cortical dysplasia or TSC-related cortical tubers. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2019;79:96–104.
37. Zhang M.N., Zou L.P., Wang Y.Y., et al. Calcification in cerebral parenchyma affects pharmacoresistant epilepsy in tuberous sclerosis. *Seizure*. 2018;60:86–90.
38. Mühlebner A., van Scheppingen J., Hulshof H.M., et al. Novel histopathological patterns in cortical tubers of epilepsy surgery patients with tuberous sclerosis complex. *PLoS ONE*. 2016;11.
39. Chu-Shore C.J., Frosch M.P., Grant P.E., Thiele E.A. Progressive multifocal cystlike cortical tubers in tuberous sclerosis complex: Clinical and neuropathologic findings. *Epilepsia*. 2009;50:2648–2651.
40. Curatolo P., Jóźwiak S., Nabbout R. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2012;16:738–748.
41. Jansen F.E., Vincken K.L., Algra A., et al. Cognitive impairment in tuberous sclerosis complex is a multifactorial condition. *Neurology*. 2008;70:916–923.
42. Kannan L., Vogrin S., Bailey C., et al. Centre of epileptogenic tubers generate and propagate seizures in tuberous sclerosis. *Brain*. 2016;139:2653–2667.
43. French J.A., Lawson J.A., Yapici Z., et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet*. 2016;388:2153–2163.
44. Wong M. The role of glia in epilepsy, intellectual disability, and other neurodevelopmental disorders in tuberous sclerosis complex. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. 2019;11:30.
45. Tye C., McEwen F.S., Liang H., et al. Long-term cognitive outcomes in tuberous sclerosis complex. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2020;62:322–329.
46. Kotulska K., Kwiatkowski D.J., Curatolo P., et al. Prevention of Epilepsy in Infants with Tuberous Sclerosis Complex in the EPISTOP Trial. *Annals of Neurology*. 2021;89:304–314.
47. Sarbassov D.D., Ali S.M., Sengupta S., et al. Prolonged Rapamycin Treatment Inhibits mTORC2 Assembly and Akt/PKB. *Molecular Cell*. 2006;22:159–168.
48. Sadowski K., Kotulska-Jóźwiak K., Jóźwiak S. Role of mTOR inhibitors in epilepsy treatment. *Pharmacological Reports*. 2015;67:636–646.
49. Lu D.S., Karas P.J., Krueger D.A., Weiner H.L. Central nervous system manifestations of tuberous sclerosis complex. *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2018;178:291–298.
50. Fallah A., Weil A.G., Sur S., et al. Epilepsy surgery related to pediatric brain tumors: Miami Children's hospital experience. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2015;16:675–680.
6. Gelot A.B., Represa A. Progression of Fetal Brain Lesions in Tuberous Sclerosis Complex. *Frontiers in Neuroscience*. 2020;14:899.
7. Salussolia C.L., Klonowska K., Kwiatkowski D.J., Sahin M. Genetic Etiologies, Diagnosis, and Treatment of Tuberous Sclerosis Complex. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2019;20:217–240.
8. Lim K.C., Crino P.B. Focal malformations of cortical development: New vistas for molecular pathogenesis. *Neuroscience*. 2013;252:262–276.
9. Blair J.D., Hockemeyer D., Bateup H.S. Genetically engineered human cortical spheroid models of tuberous sclerosis. *Nature Medicine*. 2018;24:1568–1578.
10. Tee A.R., Sampson J.R., Pal D.K., Bateman J.M. The role of mTOR signalling in neurogenesis, insights from tuberous sclerosis complex. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2016;52:12–20.
11. Mühlebner A., Iyer A.M., van Scheppingen J., et al. Specific pattern of maturation and differentiation in the formation of cortical tubers in tuberous sclerosis complex (TSC): Evidence from layer-specific marker expression. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. 2016;8:9.
12. Way S.W., McKenna J., Mietzsch U., et al. Loss of Tsc2 in radial glia models the brain pathology of tuberous sclerosis complex in the mouse. *Human Molecular Genetics*. 2009;18:1252–1265.
13. Foerster P., Daclin M., Asm S., et al. mTORC1 signaling and primary cilia are required for brain ventricle morphogenesis. *Development (Cambridge)*. 2017;144:201–210.
14. Yasin S.A., Ali A.M., Tata M., et al. mTOR-dependent abnormalities in autophagy characterize human malformations of cortical development: Evidence from focal cortical dysplasia and tuberous sclerosis. *Acta Neuropathologica*. 2013;126:207–218.
15. Dibble C.C., Elis W., Menon S., et al. TBC1D7 Is a Third Subunit of the TSC1-TSC2 Complex Upstream of mTORC1. *Molecular Cell*. 2012;47:535–546.
16. Martin K.R., Zhou W., Bowman M.J., et al. The genomic landscape of tuberous sclerosis complex. *Nature Communications*. 2017;8:15816.
17. Winden K.D., Sundberg M., Yang C., et al. Biallelic mutations in TSC2 lead to abnormalities associated with cortical tubers in human iPSC-derived neurons. *Journal of Neuroscience*. 2019;39:9294–9305.
18. Sancak O., Nellist M., Goedbloed M., et al. Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: Genotype-phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in tuberous sclerosis complex. *European Journal of Human Genetics*. 2005;13:731–741.
29. Jansen F.E., Braams O., Vincken K.L., et al. Overlapping neurologic and cognitive phenotypes in patients with TSC1 or TSC2 mutations. *Neurology*. 2008;70:908–915.
20. Ogórek B., Hamieh L., Hulshof H.M., et al. TSC2 pathogenic variants are predictive of severe clinical manifestations in TSC infants: results of the EPISTOP study. *Genetics in Medicine*. 2020;22:1489–1497.
21. Overwater I.E., Swenker R., van der Ende E.L., et al. Genotype and brain pathology phenotype in children with tuberous sclerosis complex. *European Journal of Human Genetics*. 2016;24:1688–1695.
22. Chu-Shore C.J., Major P., Montenegro M., Thiele E. Cyst-like tubers are associated with TSC2 and epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Neurology*. 2009;72:1165–1169.
23. Ding Y., Wang J., Zhou S., et al. Genotype and Phenotype Analysis of Chinese Children With Tuberous Sclerosis Complex: A Pediatric Cohort Study. *Frontiers in Genetics*. 2020;11:204.
24. Farach L.S., Pearson D.A., Woodhouse J.P., et al. Tuberous Sclerosis Complex Genotypes and Developmental Phenotype. *Pediatric Neurology*. 2019;96:58–63.
25. He J., Zhou W., Shi J., et al. Analysis of genotypes, EEG and phenotypes of tuberous sclerosis complex patients. *National Medical Journal of China*. 2020;100:136–140.
26. Mills J.D., Iyer A.M., van Scheppingen J., et al. Coding and small non-coding transcriptional landscape of tuberous sclerosis complex

References

1. Henske E.P., Jóźwiak S., Kingswood J.C., et al. Tuberous sclerosis complex. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2:16035.
2. Saxton R.A., Sabatini D.M. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell*. 2017;168:960–976.
3. Curatolo P., Moavero R., de Vries P.J. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *The Lancet Neurology*. 2015;14:733–745.
4. Dorofeeva M.Yu. Tuberoznny skleroz. Diagnostika i lecheniye [Tuberous sclerosis. Diagnostics and treatment]. Moskva: ADARE [Moscow: ADARE]; 2017.292 p. (In Russ.)
5. Feliciano D.M. The Neurodevelopmental Pathogenesis of Tuberous Sclerosis Complex (TSC). *Frontiers in Neuroanatomy*. 2020;14:39.

- cortical tubers: Implications for pathophysiology and treatment. *Scientific Reports*. 2017;7:8089.
27. Boer K., Crino P.B., Gorter J.A., et al. Gene expression analysis of tuberous sclerosis complex cortical tubers reveals increased expression of adhesion and inflammatory factors. *Brain Pathology*. 2010;20:704-719.
28. Bagla S., Cukovic D., Asano E., et al. A distinct microRNA expression profile is associated with α [11C]-methyl-L-tryptophan (AMT) PET uptake in epileptogenic cortical tubers resected from patients with tuberous sclerosis complex. *Neurobiology of Disease*. 2018;109:76-87.
29. Dombkowski A.A., Batista C.E., Cukovic D., et al. Cortical Tubers: Windows into Dysregulation of Epilepsy Risk and Synaptic Signaling Genes by MicroRNAs. *Cerebral Cortex*. 2016;26:1059-1071.
30. Boer K., Troost D., Jansen F., et al. Clinicopathological and immunohistochemical findings in an autopsy case of tuberous sclerosis complex. *Neuropathology*. 2008;28:577-590.
31. Mizuguchi M. Abnormal giant cells in the cerebral lesions of tuberous sclerosis complex. *Congenital Anomalies*. 2007;47:2-8.
32. Wong M., Crino P.B. Tuberous sclerosis and epilepsy: Role of astrocytes. *GLIA*. 2012;60:1244-1250.
33. Zhang B., Zou J., Han L., et al. Microglial activation during epileptogenesis in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2016;57:1317-1325.
34. Boer K., Jansen F., Nellist M., et al. Inflammatory processes in cortical tubers and subependymal giant cell tumors of tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Research*. 2008;78:7-21.
35. Zimmer T.S., Broekaart D.W.M., Gruber V.E., et al. Tuberous Sclerosis Complex as Disease Model for Investigating mTOR-Related Gliopathy During Epileptogenesis. *Frontiers in Neurology*. 2020;11:1028.
36. Veersema T.J., de Neef A., van Scheppingen J., et al. Changes in vascular density in resected tissue of 97 patients with mild malformation of cortical development, focal cortical dysplasia or TSC-related cortical tubers. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2019;79:96-104.
37. Zhang M.N., Zou L.P., Wang Y.Y., et al. Calcification in cerebral parenchyma affects pharmacoresistant epilepsy in tuberous sclerosis. *Seizure*. 2018;60:86-90.
38. Mühlebner A., van Scheppingen J., Hulshof H.M., et al. Novel histopathological patterns in cortical tubers of epilepsy surgery patients with tuberous sclerosis complex. *PLoS ONE*. 2016;11.
39. Chu-Shore C.J., Frosch M.P., Grant P.E., Thiele E.A. Progressive multifocal cystlike cortical tubers in tuberous sclerosis complex: Clinical and neuropathologic findings. *Epilepsia*. 2009;50:2648-2651.
40. Curatolo P., Jóźwiak S., Nabbout R. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2012;16:738-748.
41. Jansen F.E., Vincken K.L., Algra A., et al. Cognitive impairment in tuberous sclerosis complex is a multifactorial condition. *Neurology*. 2008;70:916-923.
42. Kannan L., Vogrin S., Bailey C., et al. Centre of epileptogenic tubers generate and propagate seizures in tuberous sclerosis. *Brain*. 2016;139:2653-2667.
43. French J.A., Lawson J.A., Yapici Z., et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet*. 2016;388:2153-2163.
44. Wong M. The role of glia in epilepsy, intellectual disability, and other neurodevelopmental disorders in tuberous sclerosis complex. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. 2019;11:30.
45. Tye C., McEwen F.S., Liang H., et al. Long-term cognitive outcomes in tuberous sclerosis complex. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2020;62:322-329.
46. Kotulska K., Kwiatkowski D.J., Curatolo P., et al. Prevention of Epilepsy in Infants with Tuberous Sclerosis Complex in the EPISTOP Trial. *Annals of Neurology*. 2021;89:304-314.
47. Sarbassov D.D., Ali S.M., Sengupta S., et al. Prolonged Rapamycin Treatment Inhibits mTORC2 Assembly and Akt/PKB. *Molecular Cell*. 2006;22:159-168.
48. Sadowski K., Kotulska-Jóźwiak K., Jóźwiak S. Role of mTOR inhibitors in epilepsy treatment. *Pharmacological Reports*. 2015;67:636-646.
49. Lu D.S., Karas P.J., Krueger D.A., Weiner H.L. Central nervous system manifestations of tuberous sclerosis complex. *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2018;178:291-298.
50. Fallah A., Weil A.G., Sur S., et al. Epilepsy surgery related to pediatric brain tumors: Miami Children's hospital experience. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2015;16:675-680.