

Синдром Ретта в России и за рубежом: научный исторический обзор

С.Г. Ворсанова^{1,2}, Ю.Б. Юров^{1,2}, В.Ю. Воинова^{1,2}, И.Ю. Юров¹⁻³

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия

Rett syndrome in Russia and abroad: a scientific historical review

S.G. Vorsanova^{1,2}, Yu.B. Yurov^{1,2}, V.Yu. Voinova^{1,2}, I.Yu. Yurov¹⁻³

¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Mental Health Research Center, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Moscow, Russia

В обзоре представлены теоретические, практические и географические аспекты изучения синдрома Ретта и других редких заболеваний по данным последнего VIII Международного конгресса, который был проведен в России, и основных публикаций по синдрому Ретта. Несмотря на то, что с момента проведения конгресса прошло некоторое время, освещенные его участниками проблемы, остаются актуальными в настоящее время и определяют направление современных исследований. Было сформировано представление о молекулярных и клеточных механизмах синдрома Ретта и ряда редких генетических/геномных заболеваний. В статье представлен ряд отечественных разработок, полученных в области изучения синдрома Ретта и других редких заболеваний. Дана информация по редким болезням, ассоциированным с фенотипом, подобным синдрому Ретта, или с мутациями/вариациями числа копий последовательности гена *MECP2*. Выявленные хромосомные (геномные) нарушения/заболевания рассмотрены в контексте редких болезней. Данный подход к анализу результатов по изучению синдрома Ретта является новым в мировой исследовательской практике. Приведенная информация будет полезна специалистам в области редких генетических заболеваний, ученым и клиницистам, изучающим синдром Ретта, а также врачам (педиатрам, генетикам, неврологам, психиатрам), которые наблюдают этих больных в клинической практике.

Ключевые слова: синдром Ретта, ген *MECP2*, хромосома X, микроделеции участка *Xq28*, редкие (орфанные) заболевания, трансляционная медицина.

Для цитирования: Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Воинова В.Ю., Юров И.Ю. Синдром Ретта в России и за рубежом: научный исторический обзор. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65(3): 25–31. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-25-31

This review presents the theoretical, practical and geographical aspects of Rett syndrome and other rare diseases, according to the data of the last VIII International Congress in Russia, and the main publications on Rett syndrome. The issues highlighted by the participants remain relevant and determine the direction of modern studies. The presentations made at the symposium helped to form a global concept of the molecular and cellular mechanisms of Rett syndrome and a number of rare genetic/genomic diseases. The article presents a number of domestic findings in the field of Rett syndrome and other rare diseases. The authors also present information on rare diseases associated with the Rett-like-phenotype or with mutations/variations of the *MECP2* gene sequence copies. The authors consider the identified chromosomal (genomic) disorders / diseases in the context of rare diseases. This approach to the Rett syndrome studies analysis is quite new in the world research practice. We hope this review to become valuable not only for specialists in the field of rare genetic diseases, but also for the scientists and clinicians studying Rett syndrome and for physicians (pediatricians, geneticists, neurologists, psychiatrists) meeting these patients in their practice.

Key words: Rett syndrome, *MECP2* gene, chromosome X, *Xq28* microdeletions, rare (orphan) diseases, translational medicine.

For citation: Vorsanova S.G., Yurov Yu.B., Voinova V.Yu., Yurov I.Yu. Rett syndrome in Russia and abroad: a scientific historical review. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65(3): 25–31 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-25-31

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Ворсанова Светлана Григорьевна — д.б.н., проф., засл. деят. науки РФ, акад. РАЕ, зав. лабораторией молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, гл. науч. сотр. лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова Научного центра психического здоровья, ORCID: 0000-0002-4869-536
e-mail: svorsanova@mail.ru

Юров Юрий Борисович — д.б.н., проф., засл. деят. науки РФ, академик РАЕ, зав. лабораторией цитогенетики и геномики психических заболеваний (до декабря 2017 г.) Научного центра психического здоровья, гл. науч. сотр. лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний (до декабря 2017 г.) Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-9251-2286.

Воинова Виктория Юрьевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, вед. науч. сотр. лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова Научного центра психического здоровья, ORCID: 0000-0001-8491-0228

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Юров Иван Юрьевич — д.б.н., проф. РАН, зав. лабораторией молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова Научного центра психического здоровья, гл. науч. сотр. лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, проф. кафедры медицинской генетики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-4134-8367

115522 Москва, Каширское шоссе, д. 34

Согласно К. Hunter — основательнице Международной ассоциации синдрома Ретта (OMIM: 312750) в США, предыдущие 7 международных конгрессов по данному заболеванию прошли в Антверпене (Бельгия), Гетеборге (Швеция), Эдинбурге (Шотландия), Каруизаве (Япония), Хельсинки (Финляндия), Париже (Франция), Новом Орлеане (США). Восьмой конгресс был успешно проведен в Казани — столице республики Татарстан, городе с тысячелетней историей — и собрал ученых, врачей со всего мира, а также семьи девочек с синдромом Ретта (686 участников из 21 страны). Этот конгресс был организован при значительной поддержке российской ассоциации синдрома Ретта (АНО «Ассоциация содействия больным синдромом Ретта» <http://rettsyndrome.ru>), представленной О.В. Тимуца. Международный научно-организационный комитет составили и тем самым обеспечили успех конгресса наиболее известные исследователи синдрома Ретта: А. Clarke (Кардифф, Великобритания), А. Percy (Бирмингем, США), А. Renieri (Сиена, Италия), Е. Smeets (Маастрихт, Нидерланды), Н. Leonard (Перт, Австралия), L. Villard (Марсель, Франция), L. Curfs (Маастрихт, Нидерланды), М. Lotan (Ариэль, Израиль), S. Naidu (Балтимор, США), С.Г. Ворсанова (Москва, Россия), Th. Bertrand (Клермон-Ферран, Франция), Y. Nomura (Токио, Япония), Ю.Б. Юров (Москва, Россия), И.Ю. Юров (Москва, Россия) — председатель научного комитета. Симпозиум по редким заболеваниям был успешно проведен в рамках конгресса; его результаты способствовали дальнейшему развитию исследований редких болезней в России [1].

В данном обзоре мы попытались изложить в историческом контексте теоретические и практические аспекты изучения синдрома Ретта и других редких заболеваний, которые были представлены на этом конгрессе и симпозиуме. Приведенная информация может быть полезна как для тех, кто интересуется отечественными и зарубежными исследованиями и терапией в рамках трансляционной медицины редких генетических заболеваний, так и для ученых и врачей, изучающих синдром Ретта.

Краткая история изучения синдрома Ретта и заболеваний, ассоциированных с геном *MECP2*. В 1966 г. фенотип синдрома Ретта был впервые описан А. Rett [2], детским неврологом из Вены (Австрия). Затем понадобилось 17 лет для того, чтобы В. Hagberg, шведский педиатр и невролог, совместно с J. Aicardi, K. Dias и O. Ramos [3] определили синдром Ретта как отдельную нозологическую единицу и распространенную причину тяжелой умственной отсталости у девочек. Еще через 16 лет были открыты генетические причины синдрома Ретта [4]. Было обнаружено, что мутации гена *MECP2* вызывают большинство случаев классической формы этого синдрома. В настоящее время анализ мутаций гена *MECP2* служит основой молекулярной диагностики

синдрома Ретта. Несмотря на это, установление диагноза все еще основывается на клинко-генетическом анализе с помощью соответствующих диагностических критериев [5]. За последние два десятилетия объем знаний по синдрому Ретта значительно увеличился, сформировалась теоретическая и практическая основа для оказания помощи пациентам с синдромом Ретта и подобным нервным и психическим заболеваниям [6–14]. Клинические особенности этого заболевания исчерпывающе были ранее описаны в литературе [5, 8–10, 14].

С 1999 г. одно из основных направлений изучения синдрома Ретта — молекулярный анализ гена *MECP2*. Данные исследования не только способствовали описанию мутаций гена *MECP2* при синдроме Ретта [15–17], но также позволили обнаружить ряд наследственных нервных и психических заболеваний, вызванных мутациями этого гена [10–14]. Микроделеции гена *MECP2* (микроделеции участка Xq28) связаны с менее выраженными типичными и атипичными формами синдрома Ретта и выявляются относительно часто у детей с синдромом Ретта без точечных мутаций гена *MECP2* [18, 19]. Исследования, проведенные у родителей этих детей, показали, что синдром Ретта и подобные ему фенотипы могут быть следствием вариаций числа копий последовательности ДНК, а также мутаций других генов [20–23]. Таким образом, комплексные молекулярно-генетические исследования синдрома Ретта, включающие анализ широкого спектра геномных нарушений (вариации числа копий последовательности ДНК, генные мутации, геномная/хромосомная нестабильность, хромосомные аномалии), необходимы для его диагностики и понимания молекулярных механизмов возникновения соответствующей патологии головного мозга. Определение корреляций генотипа и фенотипа при данном заболевании — также неотъемлемая часть анализа и ведения пациентов с синдромом Ретта, вызванным мутациями гена *MECP2* [24].

Молекулярные исследования фенотипа синдрома Ретта и заболеваний с подобными клиническими проявлениями выявили несколько десятков генов, связанных с соответствующим симптомокомплексом [25, 26]. Эти гены, вероятно, вовлечены в единый «молекулярный путь» (pathway или генную сеть), нарушения которого приводят к синдрому Ретта и фенотипически подобным заболеваниям. Определение этой генной сети может вызвать прорыв в разработке новых терапевтических стратегий для широкого спектра заболеваний мозга [27]. Суммируя перечисленное, необходимо отметить, что исследования синдрома Ретта могут пролить свет на молекулярные механизмы других редких генетических заболеваний. Этим объясняется то, что научная программа VIII Международного конгресса по синдрому Ретта включала и симпозиум по редким наследственным заболеваниям.

Исследования синдрома Ретта в России. Первые работы, посвященные клиническому, психологическому и генетическому аспектам синдрома Ретта, были опубликованы в 90-х годах XX века [28–31]. В начале 2000-го года появились данные о 57 девочках и 3 мальчиках российской когорты, которые были обследованы с помощью молекулярно-генетических и молекулярно-цитогенетических методов [32]. Затем были опубликованы данные анализа мутации гена *MECP2* в российской когорте пациентов [33]. На Международном конгрессе по синдрому Ретта, проведенном в 2000 г. в Японии (Каруизава), российские специалисты сделали доклады о своих достижениях в изучении данного заболевания, которые получили широкий отклик мировой научной общности [32, 34–39]. К числу таких достижений можно отнести следующие: выявление случаев синдрома Ретта у 2,5% девочек с задержкой психического развития [30]; определение специфичных для синдрома Ретта эпигенетических характеристик (например, нарушение последовательности синхронной репликации локуса хромосомы X у пациентов женского пола с синдромом Ретта как с мутациями, так и без них) [30–32, 38–40]; установление корреляции между генотипом и фенотипом, ассоциированной с влиянием «родительского эффекта» на нарушение процесса инактивации хромосомы X, у российских пациентов с синдромом Ретта [33, 40]; обнаружение вариаций числа копий последовательности ДНК, а также микроделений участка Xq28 и других локусов хромосом, приводящих к синдрому Ретта или заболеваниям с подобным фенотипом [12–20]; исследование соматического хромосомного мозаицизма, служащего причиной возникновения редких случаев синдрома Ретта у мальчиков [29, 32].

Следует отметить, что изучение синдрома Ретта и мутаций гена *MECP2* долгое время было одним из приоритетных направлений генетических исследований у мальчиков в российской группе пациентов [29, 32, 41]. В настоящее время существует необходимость продолжать такие исследования, чтобы выявить новые генетические заболевания, ассоциированные с мутациями гена *MECP2* или с вариациями числа копий последовательности ДНК хромосомы X [12, 42, 43]. Вероятно, самым удачным примером такого заболевания может служить синдром дупликации гена *MECP2*, фенотип которого коренным образом отличается от фенотипа синдрома Ретта [42, 43]. Недавно были описаны пациенты с синдромом дупликации гена *MECP2* из российской когорты детей с задержкой умственного развития, аутизмом, эпилепсией и врожденными пороками развития [44]. И хотя в настоящее время российская когорта пациентов включает более 400 детей, клиническая/молекулярная диагностика синдрома Ретта все еще не достигла уровня, достаточного для определения частоты возникновения заболевания

во всех регионах России. В связи с этим мы считаем, что Международный конгресс по синдрому Ретта может стать отправной точкой для развития исследований синдрома Ретта по всей Российской Федерации. Как видно из изложенного, в России существует большой научный задел в области изучения синдрома Ретта и условия создания благоприятного общественного климата для успешного проведения научных мероприятий по этому синдрому, а также по другим редким болезням.

Современные научные исследования синдрома Ретта. Современные научные исследования синдрома Ретта были представлены на VIII Всемирном конгрессе. Научная программа конгресса включала пленарное заседание, открытые лекции и научные симпозиумы; одновременно проводились заседания секций. Родители с детьми могли посетить реабилитационные центры, побывать на лекциях, посвященных научным и/или терапевтическим аспектам синдрома Ретта, а также получить консультации отечественных и международных специалистов. На пленарном заседании был сделан обзор по изучению синдрома Ретта в России. Так, по представленным данным российская когорта пациентов включала 391 девочку и 3 мальчиков. Большинство девочек были носительницами мутаций гена *MECP2*. При этом из 29% девочек без мутации указанного гена у большинства были обнаружены микроделции в участке Xq28 (включавшие ген *MECP2*). Данные по «интерактому гена *MECP2*» были представлены в контексте возможных мишеней для лекарственных препаратов и корреляций между генотипом и фенотипом. Были обсуждены подходы системной биологии к изучению синдрома Ретта.

A. Percy (Бирмингем, США) [13] осветил историю развития основных исследований данного синдрома начиная с 2003 г., включая российские достижения; H. Leonard и соавт. (Перт, Австралия) [14] представила четкое объяснение значения баз данных и реестров пациентов для понимания механизмов распространения и развития изучений по синдрому Ретта [1, 13, 14]. Были также продемонстрированы результаты исследований по сравнению степени тяжести симптомов у девочек и женщин с С-концевой делецией гена *MECP2* и симптомов у пациентов – носителей точечной мутации гена *MECP2* и данные по нарушениям дыхания в контексте их взаимосвязи с возрастом пациента и типом мутации. Благодаря результатам, полученным S. Naidu (Балтимор, США), обсуждалась гипотеза о том, что глутаматная токсичность может вызывать эпилепсию у детей с синдромом Ретта. Показано, что у пациентов с синдромом Ретта снижена активность глутаматного рецептора на постсинаптической стадии и не захваченные молекулы глутамата прикрепляются к рецепторам другого типа на экстрасинаптической стадии, тем самым вызывая токсический эффект [1, 26].

Обзор современных терапевтических возможностей при синдроме Ретта был представлен Н. Zoghbi (Хьюстон, США). Одна из предложенных ею идей заключается в возможном повышении уровня экспрессии белка для компенсации потери его эффективности из-за мутаций. В связи с этим видится необходимым поиск белков, активирующих экспрессию гена *MECP2*. Другой подход к терапии заключается в воздействии на типы нейронов разных областей головного мозга, которые могут иметь значение для таргетной терапии эпилептических судорог у детей с этим заболеванием. Третий и, вероятно, наиболее новаторский подход к лечению пациентов с синдромом Ретта — это электрическая глубокая стимуляция нейронов в гипоталамусе. Сравнительно недавние исследования на животных моделях заболевания показали, что наблюдалось достоверное улучшение памяти и поведенческих характеристик после данного воздействия [1, 42]. Высказано предположение о том, что последующие исследования должны быть направлены на определение частоты и продолжительности электростимуляции, а также на проверку гипотезы о продолжительности ее положительного эффекта.

S. Budden (Портленд, США) показала, что боли в желчном пузыре довольно часто возникают у пациентов с синдромом Ретта. В другом исследовании автор отметила, что девочки — носительницы мутаций, приводящих к синдрому Ретта, с ранней гипотонией без сформированных навыков сидения к 2 годам, как правило, не могут в дальнейшем приобрести навык хождения. Ригидность возникает к 5–9 годам; причем первый ее признак — уплотнение в области ахиллова сухожилия. Это может быть связано с возрастающим уровнем дофамина в мозге. Препараты, которые в настоящее время используются для лечения при болезни Паркинсона, могут улучшать состояние и у пациентов с синдромом Ретта. Было также установлено, что приспособления для растяжки рук (локтевые шины) приводят к улучшению навыков стояния и хождения, а также к стимулированию последнего.

E. Smeets (Маастрихт, Нидерланды) представлял проводимый в этом городе проект исследований синдрома. В рамках этого проекта существует требование определять степень незрелости мозга каждого ребенка и «кардиореспираторный фенотип» (сильный, слабый или неспособный дышать самостоятельно). Важно различать эпилептиформные проявления и симптомы заболевания, манифестирующие подобно судорогам, но имеющие другую этиологию. Это отмечается в связи с тем, что такие симптомы, как задержка дыхания, гипервентиляция, эпизоды потери сознания, резкий смех, тремор, расширение зрачка, немигающий взгляд и непроизвольные движения могут рассматриваться как признаки эпилепсии, хотя таковыми не являются. Отличить эпилептические приступы от неэпилептических возможно с помощью электроэнцефалографии.

L. Curfs (Маастрихт, Нидерланды) представил проект под названием «Разработка клинических рекомендаций по развитию навыков общения при синдроме Ретта», выполнение которого началось во время Европейской конференции по синдрому Ретта в Маастрихте и успешно продолжается [25]. Проект реализуется в Центре экспертизы синдрома Ретта в Нидерландах под руководством G. Townend и L. Curfs с рабочей группой, включавшей H. Wandin (Швеция), Th. Bastolotta (США), A. Urbanowicz (Австралия), S.-A. Garrett (Великобритания и Ирландия).

Международный научный симпозиум по редким болезням возглавляли члены научного комитета: С.И. Куцев (Москва, Россия), В.И. Ларионова (Санкт-Петербург, Россия), С.Я. Волгина (Казань, Россия), Th. Liehr (Йена, Германия) и др. Благодаря симпозиуму стало ясно, что изучение синдрома Ретта дает ключ к исследованиям молекулярных и клеточных механизмов ряда других редких генетических/геномных заболеваний. В настоящее время хромосомные (геномные) микроаномалии рассматриваются в контексте редких заболеваний. Такой подход к изучению редких болезней — относительно новый для большинства исследователей и врачей. Было сделано сообщение о том, что небольшое число редких хромосомных болезней, как предполагалось ранее — неизлечимых, довольно успешно лечится. Один из подобных случаев уже опубликован [45]. Следует отметить, что такие подходы к персонализированной терапии генетических заболеваний могут быть успешно реализованы [46], по крайней мере, в случаях синдрома Ретта, ассоциированного с вариациями числа копий последовательности ДНК или с генными мутациями (за исключением мутаций гена *MECP2*).

В завершении конгресса и симпозиума участники обсудили многочисленные аспекты диагностики синдрома Ретта. Были представлены диагностические протоколы, которые применяются до настоящего времени, в том числе протокол, используемый в России [47]. Заслуживает внимания, что успех диагностики у пациентов, страдающих синдромом Ретта, связанным либо с нарушениями гена *MECP2*, либо с другими формами геномной патологии, в высокой степени зависит от анализа всех баз данных по спектру мутаций гена *MECP2* и фенотипу заболевания. Согласно результатам недавно выполненного исследования электронные онлайн-базы данных могут стать хорошим инструментом для научных исследований и диагностики [48–50].

Обозначенные направления изучения синдрома Ретта на VIII Международном конгрессе в рамках его программы остаются актуальными. Это наглядно демонстрируют работы, опубликованные в 2019 г. [49–52]. В частности, идеи относительно лечения синдрома Ретта частично нашли свое подтверждение во многих нейробиологических и биохимических исследованиях.

мических работах последних 3 лет [49]. Концепция поиска единой геномной сети («молекулярный путь», или pathway) фенотипа синдрома Ретта и подобных заболеваний также показала свою состоятельность [50, 51]. Анализ клеточных и молекулярных изменений в нейронах головного мозга, вызванных нарушением гена *MECP2*, по-прежнему является приоритетным направлением изучения синдрома Ретта [52]. Таким образом, можно утверждать, что VIII Международный конгресс по синдрому Ретта, проведенный в России, стал важным и этапным событием в изучении этого тяжелого заболевания.

Заключение

Анализ данных по исследованию синдрома Ретта в России и за рубежом, представленный в научных публикациях и на VIII Международном конгрессе по синдрому Ретта, свидетельствует о том, что изучение этого заболевания является приоритетным направлением современных биомедицинских исследований. Приведенные материалы научной литературы и конгресса подтверждают это. Фактически существует более или менее определенная точка зрения на то, какие необходимы методы диагностики и терапевтические подходы к синдрому Ретта. Таким образом, именно их следует разрабатывать, чтобы эффективно лечить наследственные заболевания, которые ранее считались неизлечимыми. Всесторонние исследования синдрома Ретта внесли значительный вклад в изучение редких нервных и психических заболеваний в целом. Изучение синдрома Ретта, как показывают исследования, пересекается с широким спектром биомедицинских направлений [10, 12, 18, 20, 22, 25, 40–43]. Даже формальный анализ количества статей по синдрому Ретта в наиболее популярных научных базах данных (PubMed, Scopus, Web of Science и т.д.) показывает, что объем исследований по данному заболеванию больше, чем

среднестатистический объем исследований генетических заболеваний подобной этиологии. Несомненно, это результат исключительной и постоянной активности международных ассоциаций по синдрому Ретта, включая ассоциацию России, а также ученых, изучающих данное заболевание. Распространение опыта таких ассоциаций чрезвычайно важно для международного исследовательского и врачебного сообщества по редким болезням. Предполагается, что следующий, IX Международный конгресс по синдрому Ретта, пройдет в Квинсленде (Австралия) в период с 30 сентября по 3 октября 2020 г.

Постскриптум

В завершении данного обзора мы вынуждены с прискорбием сообщить о несвоевременном уходе из жизни профессора Юрия Борисовича Юрова после мужественной борьбы с болезнью. Юрий Борисович был организатором VIII Международного конгресса по синдрому Ретта и симпозиума по редким болезням. Он фактически был одним из самых признанных российских исследователей синдрома Ретта. К сожалению, обзор его многочисленных научных достижений и его жизни, безвозмездно посвященной биомедицинской науке, не был включен, в наиболее популярные научные базы данных в отличие от многих известных ученых, ушедших от нас в последние годы. Таким образом, чтобы исправить эту несправедливость, мы пользуемся возможностью и обращаем внимание широкой аудитории на жизнь и наследие профессора Ю.Б. Юрова – блистательного ученого и необыкновенного человека [53]. Трагедия его потери огромная, но не является единственной причиной публикации этой статьи.

Мы надеемся, что этот обзор будет полезен не только специалистам в области редких генетических заболеваний, но и сообществу ученых и клиницистов, изучающих синдром Ретта.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Bertrand T. VIII World Rett Syndrome Congress & Symposium of rare diseases, Kazan, Russia. Mol Cytogenet 2018; 11: 61. DOI: 10.1186/s13039-018-0412-2.
2. Rett A. On an unusual brain atrophy syndrome in hyperammonemia in childhood (in German). Wien Med Wochenschr 1966; 116(37): 723–726.
3. Hagberg B., Aicardi J., Dias K. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. Ann Neurol 1983; 14(4): 471–479. DOI: 10.1002/ana.410140412
4. Amir R.E., Van den Veyver I.B., Wan M., Tran C.Q., Francke U., Zoghbi H.Y. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked *MECP2*, encoding methyl-CpG-binding protein 2. Nat Genet 1999; 23(2): 185–188. DOI: 10.1038/13810
5. Neul J.L., Kaufmann W.E., Glaze D.G., Christodoulou J., Clarke A.J., Bahi-Buisson N. et al. Consortium RS. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. Ann Neurol 2010; 68(6): 944–950. DOI: 10.1002/ana.22124
6. Dragich J., Houwink-Manville I., Schanen C. Rett syndrome: a surprising result of mutation in *MECP2*. Hum Mol Genet 2000; 9(16): 2365–2375. DOI: 10.1093/hmg/9.16.2365
7. Van den Veyver I.B., Zoghbi H.Y. Genetic basis of Rett syndrome. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2002; 8(2): 82–86. DOI: 10.1002/mrdd.10025
8. Huppke P., Held M., Laccone F., Hanefeld F. The spectrum of phenotypes in females with Rett syndrome. Brain and Development 2003; 25(5): 346–351. DOI: 10.1016/S0387-7604(03)00018-4
9. Renieri A., Meloni I., Longo I., Ariani F., Mari F., Pescucci C., Cambi F. Rett syndrome: the complex nature of a monogenic disease. J Mol Med (Berl) 2003; 81(6): 346–354. DOI: 10.1007/s00109-003-0444-9

10. Neul J.L., Zoghbi H.Y. Rett syndrome: a prototypical neurodevelopmental disorder. *Neuroscientist* 2004; 10(2): 118–128. DOI: 10.1177/1073858403260995
11. Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Yurov Y.B. Neurological, genetic and epigenetic features of Rett syndrome. *J Pediatr Neurol* 2004; 2(4): 179–190. DOI: 10.1055/s-0035-1557218
12. Villard L. *MECP2* mutations in males. *J Med Genet* 2007; 44(7): 417–423. DOI: 10.1136/jmg.2007.049452
13. Percy A.K. Progress in Rett syndrome: from discovery to clinical trials. *Wien Med Wochenschr* 2016; 166(11–12): 325–332. DOI: 10.1007/s10354-016-0491-9
14. Leonard H., Cobb S., Downs J. Clinical and biological progress over 50 years in Rett syndrome. *Nat Rev Neurol* 2017; 13(1): 37–51. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.186
15. Lyst M.J., Bird A. Rett syndrome: a complex disorder with simple roots. *Nat Rev Genet* 2015; 16(5): 261–275. DOI: 10.1038/nrg3897
16. Ip J.P.K., Mellios N., Sur M. Rett syndrome: insights into genetic, molecular and circuit mechanisms. *Nat Rev Neurosci* 2018; 19(6): 368–382. DOI: 10.1038/s41583-018-0006-3
17. Qiu Z. Deciphering *MECP2*-associated disorders: disrupted circuits and the hope for repair. *Curr Opin Neurobiol* 2018; 48: 30–36. DOI: 10.1016/j.conb.2017.09.004
18. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinnaia O.S., Zelenova M.A., Silvanovich A.P., Yurov Y.B. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy and congenital anomalies. *Mol Cytogenet* 2012; 5(1): 46. DOI: 10.1186/1755-8166-5-46
19. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Voinova V.Y., Kurinnaia O.S., Zelenova M.A., Demidova I.A., Yurov Y.B. Xq28 (*MECP2*) microdeletions are common in mutation negative females with Rett syndrome and cause mild subtypes of the disease. *Mol Cytogenet* 2013; 6(1): 53. DOI: 10.1186/1755-8166-6-53
20. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Воинова В.Ю., Куринная О.С., Зеленова М.А., Демидова И.А. и др. Микроделеционные формы синдрома Ретта, выявленные методом молекулярного кариотипирования на ДНК-микроматрицах (arrayCGH), у девочек без мутаций в гене *MECP2*. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013; 113(10): 63–68. [Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Voinova V.Y., Kurinnaia O.S., Zelenova M.A., Demidova I.A. et al. Subchromosomal microdeletion identified by molecular karyotyping using DNA microarrays (array CGH) in Rett syndrome girls negative for *MECP2* gene mutations. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 2013; 113(10): 63–68. (in Russ.)]
21. Lopes F., Barbosa M., Ameur A., Soares G., de Sá J., Dias A.I. et al. Identification of novel genetic causes of Rett syndrome-like phenotypes. *J Med Genet* 2016; 53(3): 190–199. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103568
22. Lucariello M., Vidal E., Vidal S., Saez M., Roa L., Huertas D. et al. Whole exome sequencing of Rett syndrome-like patients reveals the mutational diversity of the clinical phenotype. *Hum Genet* 2016; 135(12): 1343–1354. DOI: 10.1007/s00439-016-1721-3
23. Sajjan S.A., Jhangiani S.N., Muzny D.M., Gibbs R.A., Lupski J.R., Glaze D.G. et al. Enrichment of mutations in chromatin regulators in people with Rett syndrome lacking mutations in *MECP2*. *Genet Med* 2017; 19(1): 13–19. DOI: 10.1038/gim.2016.42
24. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Somatic cell genomics of brain disorders: a new opportunity to clarify genetic-environmental interactions. *Cytogenet Genome Res* 2013; 139(3): 181–188. DOI: 10.1159/000347053
25. Ehrhart F., Sangani N.B., Curfs L.M.G. Current developments in the genetics of Rett and Rett-like syndrome. *Curr Opin Psychiatry* 2018; 31(2): 103–108. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000389
26. Srivastava S., Desai S., Cohen J., Smith-Hicks C., Barañano K., Fatemi A., Naidu S. Monogenic disorders that mimic the phenotype of Rett syndrome. *Neurogenetics* 2018; 19(1): 41–47. DOI: 10.1007/s10048-017-0535-3
27. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. *In silico* molecular cytogenetics: abioinformatic approach to prioritization of candidate genes and copy number variations for basic and clinical genome research. *Mol Cytogenet* 2014; 7(1): 98. DOI: 10.1186/s13039-014-0098-z
28. Башина В.М., Симашкова Н.В., Горбачевская Н.Л., Кожушко Л.Ф., Якупова Л.П. Клинический и нейрофизиологический аспекты синдрома Ретта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 1993; 93(3): 52–56. [Bashina V.M., Simashkova N.V., Gorbachevskaya N.L., Kozhushko L.F., Yakupova L.P. The clinical and neurophysiological aspects of Rett's syndrome. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 1993; 93(3): 52–56. (in Russ.)]
29. Vorsanova S.G., Demidova I.A., Ulas V.Y., Soloviev I.V., Kazantzeva L.Z., Yurov Y.B. Cytogenetic and molecular-cytogenetic investigation of Rett syndrome: analysis of 31 cases. *NeuroReport* 1996; 8(1): 187–189.
30. Ворсанова С.Г., Улас В.Ю., Демидова И.А., Кравец В.С., Юров Ю.Б. Современные представления о синдроме Ретта: клинические, цитогенетические и молекулярные исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 1999; 99(3): 61–69. [Vorsanova S.G., Ulas V.Y., Demidova I.A., Kravets V.S., Yurov Y.B. Contemporary views on Rett's syndrome: clinical, cytogenetic and molecular studies. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 1999; 99(3): 61–69. (in Russ.)]
31. Ворсанова С.Г., Демидова И.А., Улас В.Ю., Соловьев И.В., Кравец В.С., Казанцева Л.З., Юров Ю.Б. Цитогенетическая и молекулярно-цитогенетическая диагностика синдрома Ретта у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 1998; 98(4): 53–56. [Vorsanova S.G., Demidova I.A., Ulas V.Y., Soloviev I.V., Kravets V.S., Kazantseva L.Z., Yurov Y.B. Cytogenetic and molecular genetic diagnostics of Rett syndrome in children. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 1998; 98(4): 53–56. (in Russ.)]
32. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Ulas V.Y., Demidova I.A., Sharonin V.O., Kolotii A.D. et al. Cytogenetic and molecular cytogenetic studies of Rett syndrome (RTT): a retrospective analysis of a Russian cohort of RTT patients (the investigation of 57 girls and three boys). *Brain and Development* 2001; 23(Suppl 1): S196–201. DOI: 10.1016/S0387-7604(01)00347-3
33. Ворсанова С.Г., Улас В.Ю., Юров Ю.Б., Джовануччи-Узиелли М.Л., Демидова И.А., Гианти Л. и др. Клинико-генетические корреляции при синдроме Ретта: изучение российской когорты больных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2002; 102(10): 23–29. [Vorsanova S.G., Ulas V.Y., Yurov Y.B., Giovanucci-Uziel M.L., Demidova I.A., Gianti L. et al. Genotype-phenotype correlations in Rett syndrome: the study of Russian cohort of patients. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 2002; 102(10): 23–29. (in Russ.)]
34. Gorbachevskaya N., Bashina V., Gratchev V., Iznak A. Cerebrolysin therapy in Rett syndrome: clinical and EEG mapping study. *Brain and Development* 2001; 23(Suppl 1): S90–93. DOI: 10.1016/S0387-7604(01)00349-7
35. Gratchev V.V., Bashina V.M., Klushnik T.P., Ulas V.Yu., Gorbachevskaya N.L., Vorsanova S.G. Clinical, neurophysiological and immunological correlations in classical Rett syndrome. *Brain and Development* 2001; 23(Suppl 1): S108–112. DOI: 10.1016/S0387-7604(01)00359-X
36. Klushnik T.P., Gratchev V.V., Belichenko P.V. Brain-directed autoantibodies levels in the serum of Rett syndrome patients. *Brain and Development* 2001; 23(Suppl 1): S113–117. DOI: 10.1016/S0387-7604(01)00353-9

37. Yurov Y.B., Vostrikov V.M., Vorsanova S.G., Monakhov V.V., Iourov I.Y. Multicolor fluorescent *in situ* hybridization on post-mortem brain in schizophrenia as an approach for identification of low-level chromosomal aneuploidy in neuropsychiatric diseases. *Brain and Development* 2001; 23(Suppl 1): S186–190. DOI: 10.1016/S0387-7604(01)00363-1
38. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Kolotii A.D., Soloviev I.V. FISH analysis of replication and transcription of chromosome X loci: new approach for genetic analysis of Rett syndrome. *Brain and Development* 2001; 23(Suppl 1): S191–195. DOI: 10.1016/S0387-7604(01)00364-3
39. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Kolotii A.D., Iourov I.Y. Molecular-cytogenetic investigation of skewed chromosome X inactivation in Rett syndrome. *Brain and Development* 2001; 23(Suppl 1): S214–217. DOI: 10.1016/S0387-7604(01)00370-9
40. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Воинова-Улас В.Ю., Виллард Л., Демидова И.А., Жианти Л. и др. Эпигенетические исследования синдрома Ретта как адекватной модели аутистических расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2005; 105(7):4–11. [Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Voinova-Ulas V.Y., Villard L., Demidova I.A., Gianti L. et al. Epigenetic study of Rett's syndrome as an adequate model for autistic disorders. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova* 2005; 105(7):4–11. (in Russ.)]
41. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Нервные и психические заболевания у мальчиков и мутации в гене-регуляторе *MECP2*. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2004; 104(10): 73–80. [Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Nervous and mental diseases in boys and mutations in *MECP2* gene. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova* 2004; 104(10): 73–80. (in Russ.)]
42. Lombardi L.M., Baker S.A., Zoghbi H.Y. *MECP2* disorders: from the clinic to mice and back. *J Clin Invest* 2015; 125(8): 2914–2923. DOI: 10.1172/JCI78167
43. Lim Z., Downs J., Wong K., Ellaway C., Leonard H. Expanding the clinical picture of the *MECP2* duplication syndrome. *Clin Genet* 2017; 91(4): 557–563. DOI: 10.1111/cge.12814
44. Воинова В.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Колотий А.Д., Давыдова Ю.И., Демидова И.А. и др. Клинико-генетические характеристики синдрома микродупликации длинного плеча хромосомы X, включающей ген *MECP2*. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2015; 115(10): 10–16. [Voinova V.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Kolotii A.D., Davidova Y.I., Demidova I.A. et al. Clinical and genetic characteristics of the X chromosome distal long arm microduplications encompassing the *MECP2* gene. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova* 2015; 115(10):10–16. (in Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro201511510110-16
45. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Voinova V.Y., Yurov Y.B. 3p22.1p21.31 microdeletion identifies CCK as Asperger syndrome candidate gene and shows the way for therapeutic strategies in chromosome imbalances. *Mol Cytogenet* 2015; 8: 82. DOI: 10.1186/s13039-015-0185-9
46. Percy A. Rett syndrome: coming to terms with treatment. *Adv Neurosci* 2014; 2014: 345270. DOI: 10.1155/2014/345270
47. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Воинова-Улас В.Ю., Новиков П.В., Юров Ю.Б. Комплексный клинико-генетический подход к диагностике синдрома Ретта у детей. *Вопросы современной педиатрии* 2007; 6(4): 38–42. [Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Voinova-Ulas V.Y., Novikov P.V., Yurov Y.B. Integrated clinical and genetic approach for diagnosis of Rett syndrome in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2007; 6(4): 38–42. (in Russ.)]
48. Townend G.S., Ehrhart F., van Kranen H.J., Wilkinson M., Jacobsen A., Roos M. et al. *MECP2* variation in Rett syndrome – An overview of current coverage of genetic and phenotype data within existing databases. *Hum Mutat* 2018; 39(7): 914–924. DOI: 10.1002/humu.23542
49. Gogliotti R.G., Niswender C.M. A coordinated attack: Rett syndrome therapeutic development. *Trends Pharmacol Sci* 2019; 40(4): 233–236. DOI: 10.1016/j.tips.2019.02.007
50. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Pathway-based classification of genetic diseases. *Mol Cytogenet* 2019; 12: 4. DOI: 10.1186/s13039-019-0418-4
51. Miller R.A., Ehrhart F., Eijssen L.M.T., Slenter D.N., Curfs L.M.G., Evelo C.T. et al. Beyond pathway analysis: identification of active subnetworks in Rett syndrome. *Front Genet* 2019; 10: 59. DOI: 10.3389/fgene.2019.00059
52. Banerjee A., Miller M.T., Li K., Sur M., Kaufmann W.E. Towards a better diagnosis and treatment of Rett syndrome: a model synaptic disorder. *Brain* 2019; 142(2): 239–248. DOI: 10.1093/brain/awy323
53. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. (1951–2017). *Mol Cytogenet* 2018; 11: 36. DOI: 10.1186/s13039-018-0383-3

Поступила: 20.01.20

Received on: 2020.01.20

Благодарности

Мы выражаем благодарность О.С. Куринной, Н.В. Зябловой, М.А. Зеленовой и И.А. Демидовой за их всестороннюю помощь в подготовке этой статьи к публикации.

Источник финансирования:

Работа была поддержана Госзадаанием Минздрава России №. АААА-А18-118051590122-7.

Source of financing:

This work was financially supported by the Government Assignment of the Russian Ministry of Health, Assignment no. АААА-А18-118051590122-7.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.