

УДК 61.575,616.89, 616.159;159.9

МОЛЕКУЛЯРНОЕ КАРИОТИПИРОВАНИЕ: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ МОНОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ БЕЗ ВЫЯВЛЕННЫХ МУТАЦИЙ НА ПРИМЕРЕ СИНДРОМОВ АУТИСТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ (СИНДРОМ РЕТТА)

^{1,2,3}Ворсанова С.Г., ^{1,2,4}Юров И.Ю., ^{1,2,3}Куричная О.С., ^{1,2,3}Воинова В.Ю.,
^{1,2,3}Демидова И.А., ^{1,2,3}Юров Ю.Б.

¹НИКИ педиатрии РГМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва;

²Научный центр психического здоровья РАМН, Москва;

³Московский городской психолого-педагогический университет, Москва;

⁴ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва,

e-mail: svorsanova@mail.ru; y_yurov@yahoo.com; ivan.iourov@gmail.com

В настоящее время довольно часто у больных с клиническими признаками определенного наследственного моногенного синдрома не выявляют мутаций в известных генах, контролирующих это заболевание. Примером подобной ситуации является один из синдромов аутистических расстройств – синдром Ретта (RTT). RTT рассматривается как самый распространенный генетический синдром, приводящий к аутизму и умственной отсталости у девочек. Этиология этого заболевания связана с мутациями в гене *MECP2*. Однако известно много случаев заболевания, при которых отмечается отсутствие мутаций гена *MECP2*. Использование современных технологий (молекулярное кариотипирование) позволяет исследовать причину этого генетически обусловленного заболевания. В работе проведен поиск микроаномалий хромосом и вариаций числа копий ДНК генома у девочек с RTT без мутаций в гене *MECP2*. С помощью технологии молекулярного кариотипирования на ДНК-микроматрицах (array CGH) проведен молекулярно-цитогенетический анализ микроаномалий и вариаций генома у 33 девочек с клиническими признаками RTT, но без точковых мутаций в гене *MECP2*. В 10 случаях обнаружены какие-либо аномалии генома. У 5 девочек с клиническими проявлениями болезни обнаружены микроделеции в участке Xq28, затрагивающие ген *MECP2*. У девочек с микроделециями в участке Xq28 наблюдается особый подтип RTT, проявляющийся в виде клинически более легких по сравнению с классическим вариантом форм этого моногенного синдрома. В одном случае атипичная форма RTT была ассоциирована с геномными аномалиями, затрагивающими ген *CDKL5* и критический участок микроделеционных синдромов Прадера – Вилли и Ангельмана (15q11.2). Помимо этого, представлены данные о вариациях генома в участках 3p13, 3q27.1 (по 1 случаю) и 1q21.1-1q21.2 (2 случая). Предполагается, что эти участки генома могут содержать новые гены, этиологически связанные с RTT фенотипом. В проанализированных 23 случаях патологически значимых нарушений и вариаций генома не выявлено. Согласно полученным данным, отсутствие мутаций в гене *MECP2* у девочек с умственной отсталостью и аутизмом, обнаруженное при проведении молекулярно-генетической диагностики, не является исключающим критерием для клинического диагноза RTT. Во избежание ошибок при диагностике RTT необходима комплексная генетическая диагностика с привлечением молекулярно-цитогенетических методов (array CGH или молекулярное кариотипирование).

Ключевые слова: синдром Ретта, аутистические расстройства, ДНК-микроматрица, молекулярное кариотипирование, геномные и хромосомные нарушения.

MOLECULAR KARYOTYPING: DIAGNOSTIC PROBLEMS OF MONOGENIC SYNDROMES WITHOUT DETECTABLE MUTATIONS ACCORDING TO DATA ON AUTISTIC DISORDERS (RETT SYNDROME)

^{1,2,3}Vorsanova S.G., ^{1,2,4}Iourov I.Y., ^{1,2,3}Kurinnaya O.S., ^{1,2,3}Voinova V.Y.,
^{1,2,3}Demidova I.A., ^{1,2,3}Yurov Y.B.

¹Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Separated Structural Unit «Clinical Research Institute of Pediatrics», Ministry of Health of Russian Federation, Moscow;

²Mental Health Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

³Moscow State University of Psychology and Education, Moscow;

⁴Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow,

e-mail: svorsanova@mail.ru; y_yurov@yahoo.com; ivan.iourov@gmail.com

Currently, patients with recognizable patterns of malformations featuring a monogenic syndrome frequently demonstrate the lack of single gene mutations. An example of similar situation is an autistic disorder known as Rett syndrome (RTT). RTT is the commonest genetic syndrome associated with autism and mental retardation in girls. The disease is caused by mutations in *MECP2* gene. However, there are numerous cases demonstrating the lack of *MECP2* mutations. Using modern techniques of molecular karyotyping it is possible to define genetic etiology of the disease. Here, a survey of chromosomal microaberrations and copy DNA number variations in RTT girls negative for *MECP2* mutations was performed. By molecular karyotyping using DNA-microchips (array CGH) molecular cytogenetic analysis of 33 girls with clinical manifestations of RTT without point *MECP2* mutations was performed. Ten cases demonstrated abnormal molecular karyotypes. Five girls had deletions in the X chromosome loci (Xq28) encompassing *MECP2*. These girls were characterized by a specific subtype of RTT clinically milder than classic RTT. An atypical RTT case was featured with genomic abnormalities affecting *CDKL5* gene and critical regions of Prader-Willi/Angelman syndromes (15q11.2). Additionally, genomic variations were detected in in following chromosomal loci 3p13, 3q27.1 (in each single case) and 1q21.1-1q21.2 (2 cases). It is suggested that these genomic loci can encompass gene etiologically related to RTT phenotype. Other 23 cases were not hallmarked with pathogenic genome changes. According to our data, non-detected gene mutation is not an exclusion criterion for RTT. To avoid misdiagnosis of RTT, one has to use a complex workflow of genetic diagnosis, in which molecular cytogenetic techniques (array CGH or molecular karyotyping) are mandatory.

Keywords: Rett syndrome, autistic disorders, DNA-microchips, molecular karyotyping, genomic and chromosomal abnormalities

Одним из синдромов аутистических расстройств является синдром Ретта (RTT). RTT (ОММ 312750) – орфанное психическое заболевание (частота: 1:10000–1:15000), связанное с нарушением развития ЦНС. В настоящее время RTT рассматривается как самый распространенный и социально значимый генетический синдром, приводящий к аутизму и умственной отсталости у девочек [7, 14, 21, 24]. Этиология заболевания связана с мутациями в гене *MECP2*, расположенном на длинном плече хромосомы X в участке Xq28 и кодирующем метил-СрG-связывающий белок 2 (MECP2) [3, 8]. Этот белок играет ключевую роль в эпигенетической регуляции активности генов ЦНС. Мутации гена *MECP2* выявляются у большинства (до 90%) индивидуумов с клиническими признаками классической формы RTT и до 60% у индивидуумов с атипичной клинической картиной данного синдрома [2, 14, 15, 17, 18, 20, 23].

В литературе описано большое число случаев заболевания, при которых отмечается отсутствие мутаций гена *MECP2*, несмотря на полное соответствие диагностическим критериям RTT [11, 15, 19]. Помимо гена *MECP2*, у индивидуумов с атипичными формами RTT выявлены мутации и в других генах. Среди них – мутации в гене *FOXP1* (forkhead boxprotein G1), картированном в участке 14q12, а также мутации гена *CDKL5* (cyclin-dependent kinase-like 5) в участке Xp22.13, кодирующего одноименный ядерный белок, который экспрессируется в клетках ЦНС и предположительно участвует в тех же внутриклеточных процессах, что и MECP2 [3, 9, 11]. Мутации гена *CDKL5* находят у 28% больных девочек [18, 25]. Эпигенетические изменения, проявляющиеся в виде специфического характера репликации ДНК хромосомы X и наблюдаемые при RTT, свидетельствуют о действии характерного для этого заболевания патогенетического механизма как при наличии мутаций гена *MECP2*, так и при их отсутствии [15, 23]. Описано несколько случаев субмикроскопических делеций в участке Xq28, затрагивающих ген *MECP2*, у детей с фенотипическими проявлениями классической и атипичной форм RTT [6, 10, 16]. Субмикроскопические вариации числа копий последовательностей ДНК (делеции/дупликации), затрагивающие целиком ген *MECP2*, невозможно обнаружить только с использованием молекулярно-генетических методов для выявления внутригенных мутаций [1, 4, 5, 12, 13, 22].

В данной работе был осуществлён поиск структурных микроаномалий и вариаций числа копий ДНК генома, которые эти-

ологически и патогенетически могут быть связаны с RTT, при использовании технологии молекулярного кариотипирования.

Материалы и методы исследования

Обследованы 33 девочки с RTT, у которых не обнаружено мутаций гена *MECP2*, но клинические проявления соответствовали критериям различных форм RTT. Для молекулярного кариотипирования (полногеномного сканирования) была использована серийная сравнительная геномная гибридизация на ДНК-микрочипах (агау CGH) [12, 19, 22], содержащих 135 тыс. олигонуклеотидных проб, позволяющих сканировать геном с разрешением $\leq 20\ 000$ пн. Патогенность обнаруженных вариаций генома оценивали с использованием оригинальной биоинформатической технологии. Для выявления субмикроскопических изменений последовательности ДНК $< 100\ 000$ пн был специально разработан алгоритм обработки данных соотношения интенсивности гибридизационных сигналов проб донора и пациента.

Результаты исследования и их обсуждение

После проведённых исследований в 10 из 33 случаев (30,3%) обнаружены какие-либо нарушения в геноме. Все эти случаи представлены ниже.

Случай 1. При исследовании 17-летней девушки с клинически классической формой RTT, у которой методом секвенирования не были выявлены мутации в гене *MECP2*, обнаружены делеция в участке Xq28, затрагивающая этот ген, а также дупликация 2 генов в участке 15q14, ассоциированных с сердечно-сосудистыми нарушениями. Согласно полученным нами данным, диагноз RTT подтвержден с помощью молекулярного кариотипирования, несмотря на отрицательные результаты молекулярно-генетического анализа. В данном наблюдении при молекулярно-цитогенетическом анализе нами выявлены также особенности репликации хромосомы X (эпигенетический фактор), характерные для RTT [20, 23].

Случай 2. Анализ методом агау CGH выявил у девочки 6 лет со стертой формой заболевания делецию в участке Xq28, затрагивающую ген *MECP2*, подтвердив молекулярным кариотипированием ранее опровергнутый молекулярно-генетическими методами клинический диагноз. Кроме того, была выявлена дупликация гена *FANCF*, являющаяся фактором риска возникновения онкологических заболеваний.

Случай 3. Исследование девочки 8 лет, у которой наблюдался RTT с поздним регрессом, выявило делецию в участке Xq28, затрагивающую ген *MECP2*. Выявлена также дупликация в участке 22q11.21, затрагивающая 9 генов, из которых 6 вовлечены в 18 геномных сетей внутриклеточных процессов регуляции гомеостаза.

Случай 4. У девочки 4 лет со стертой формой заболевания выявлена делеция в участке Xq28, затрагивающая ген *MECP2*, подтвердив ранее опровергнутый молекулярно-генетическими методами клинический диагноз. Кроме того, выявлена трипликация участка 2q13, затрагивающая 3 гена, которые играют значительную роль в регуляции критических внутриклеточных процессов.

Случай 5. У девочки 9 лет с классической формой РТТ также подтвердился молекулярным кариотипированием ранее опровергнутый молекулярно-генетическими методами клинический диагноз, как и в предыдущих 4 наблюдениях, поскольку была выявлена делеция в участке Xq28, затрагивающая ген *MECP2*. Таким образом, основываясь на представленных 5 случаях, можно сделать вывод о том, что существуют обуславливающие РТТ рекуррентные делеции в данном локусе хромосомы X.

Ниже приводим также описания и тех редких случаев, в которых наблюдался РТТ-подобный фенотип, но не были выявлены изменения генома, затрагивающие участок Xq28.

Случай 6. У ребенка 8 лет с РТТ-подобным фенотипом методом агау CGH обнаружена делеция 3p13, приведшая к потере 2–5 экзонов (в зависимости от изоформы) гена *FOXP1*, мутации которого связаны с аутизмом, умственной отсталостью и нарушением речи. Похожие случаи (делеции меньшего размера) описаны в литературе, однако РТТ-подобный фенотип при таких формах вариации генома не выявлен. Следует отметить, что в данном случае клиническая картина РТТ была менее явной, чем в ранее приведенных описаниях. У девочки также была обнаружена дупликация участка 6q22.31 (7 генов) с отрицательным влиянием на функционирование головного мозга в пре- и постнатальном периодах.

Случай 7. У девочки в возрасте 5 лет наблюдались микробрахцефалия, микроаномалии развития (выступающая увеличенная нижняя челюсть, большой рот), симптоматическая эпилепсия с конца первого года жизни, разнообразные стереотипные движения и сохраненные целенаправленные движения рук. Клинический диагноз представлен как атипичная форма РТТ с ранним началом судорог. Методом агау CGH были обнаружены соматический мозаицизм по делеции в критическом участке микроделеционных синдромов Прадера – Вилли и Ангельмана (15q11.2), делеция 2-х экзонов (2-го и 3-го) гена *CDKL5* (размер: 18463 пн), а также делеция в участке 11p13 с отрицательным воздействием на функционирование головного мозга в пре- и постнатальном

периодах. Таким образом, данный случай был классифицирован как «атипичная форма РТТ», связанная с интрагенной делецией *CDKL5* и мозаицизмом по делеции *del(15)(q11.2)*. Примечательно, что подобные клинические проявления характерны как для синдрома Ангельмана (аутистические расстройства), так и для атипичной формы РТТ, связанной с мутациями в гене *CDKL5* [18, 25].

Случай 8. С помощью молекулярного кариотипирования у девочки 8 лет с тяжелой формой РТТ была обнаружена делеция в участке 3q27.1 (размер: 248602 пн), затронувшая 13 генов, из которых 7 (*HTR3D*, *HTR3C*, *HTR3E*, *EIF2B5*, *DVL3*, *AP2M1* и *ABCC5*) связаны с регуляцией различных молекулярных и клеточных процессов в тканях головного мозга. Эта делеция обнаружена впервые нами.

Случаи 9 и 10. При РТТ фенотипе у двух неродственных девочек метод агау CGH позволил выявить дупликацию в хромосомном локусе 1q21.1-1q21.2. У одной девочки отмечены геномная локализация: 146111761–148043201, размер: 1931441 пн, дупликация 60 генов, из которых 12 индексированы в OMIM, а у другой – геномная локализация: 145933030–148105148, размер: 2172119 пн, дупликация 70 генов, из которых 13 индексированы в OMIM. Делеции и дупликации в этом хромосомном участке являются причиной различных форм нарушения психики и врожденных пороков развития у детей [1, 2]. Тем не менее РТТ-подобный фенотип при них ранее не отмечался. Следовательно, данное наблюдение представляет собой случай впервые описанной дупликации 1q21.1-q21.2 с клиническими проявлениями РТТ и множественными микроаномалиями развития. Следует отметить, что подобные случаи выявляются только с помощью молекулярного кариотипирования (технологии агау CGH).

У 23 девочек с классической формой РТТ из 33 исследованных методом агау CGH не выявлены вариации числа копий последовательностей ДНК с явным патологическим значением. В данных случаях нельзя исключать наличие таких необычных мутаций в гене *MECP2*, как интронные вариации последовательности ДНК или нарушения альтернативного сплайсинга, требующие дополнительных молекулярно-генетических и биоинформатических исследований.

Как отмечалось выше, методы прямого секвенирования гена *MECP2* позволяют выявить точковые мутации примерно до 90% больных с классической картиной и до 60% – с атипичной картиной РТТ [2, 3, 8, 14, 15, 17, 18, 20, 23]. Молекулярные причины

болезни остаются неизвестными у 10–20% больных с классическими и у 40% – с атипичными формами РТТ. Анализ полученных нами данных свидетельствует о том, что у обследованных больных выявляются микроделеции в участке q28 хромосомы X, захватывающие в основном целиком ген *MECP2*, а также прилегающие к нему последовательности ДНК за границами этого гена. В ходе проведенного молекулярно-цитогенетического исследования были подтверждены ранее опровергнутые молекулярно-генетическими методами клинические диагнозы РТТ у девочек с геномными делециями в участке Xq28. При этом у девочек с клиническим диагнозом РТТ и полными делециями гена *MECP2* наблюдается особый подтип заболевания, проявляющийся в виде клинически более легких, чем при классическом варианте, форм болезни.

Заклучение

В проведенной нами работе с использованием технологии молекулярного кариотипирования (array CGH) показано, что геномные делеции (хромосомные микроделеции), охватывающие участок хромосомы X в области гена *MECP2* (участок Xq28) и приводящие к полной делеции гена, этиологически и патогенетически могут быть связаны с РТТ. Кроме того, использование технологии молекулярного кариотипирования позволило нам выявить другие, ранее неизвестные локусы, вовлеченные в этиологию аутизма и умственной отсталости у девочек с РТТ фенотипом.

Таким образом, отрицательный результат молекулярно-генетического анализа мутаций гена *MECP2* у девочек с клиническими проявлениями РТТ (умственная отсталость различной степени тяжести, расстройства аутистического спектра и эпилепсия) не являются исключающим диагностическим критерием для клинического диагноза данного синдрома. Во избежание ошибок при лабораторной диагностике такого клинически и генетически гетерогенного заболевания, связанного с аутистическими расстройствами, как РТТ, необходимо комплексное использование различных молекулярно-генетических и постгеномных технологий, включая молекулярное кариотипирование (array CGH).

Исследование выполнено за счет гранта Российского Научного Фонда (проект № 14-35-00060).

Список литературы

1. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Воинова В.Ю., Куринная О.С., Зеленова М.А., Демидова И.А., Улас Е.И., Юров Ю.Б. Микроделеционные формы синдрома Ретта,

выявленные методом молекулярного кариотипирования на ДНК-микроматрицах (array CGH), у девочек без мутаций в гене *MECP2* // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2013. – № 10. – С. 47–52.

2. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Сильванович А.П., Демидова И.А., Юров И.Ю. Современные представления о молекулярной генетике и геномике аутизма // Фундаментальные исследования. 2013. – № 4 (2). – С. 356–67.

3. 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. – P. 185–8.

4. Archer H.L., Whatley S.D., Evans J.C., Ravine D., Huppke P., Kerr A., Bunyan D., Kerr B., Sweeney E., Davies S.J., Reardon W., Horn J., MacDermot K.D., Smith R.A., Magee A., Donaldson A., Crow Y., Hermon G., Miedzybrodzka Z., Cooper D.N., Lazarou L., Butler R., Sampson J., Pilz D.T., Laccone F., Clarke A.J. Gross rearrangements of the *MECP2* gene are found in both classical and atypical Rett syndrome patients // J. Med. Genet. – 2006. – № 43. – P. 451–6.

5. Bebbington A., Downs J., Percy A., Pineda M., Zeev B.B., Bahi-Buisson N., Leonard H. The phenotype associated with a large deletion on *MECP2*, Eur // J. Hum. Genet. – 2012. – № 20. – P. 921–7.

6. Bourdon V., Philippe C., Labrune O., Amsallem D., Arnould C., Jonveaux P. A Detailed analysis of the *MECP2* gene: prevalence of recurrent mutations and gross DNA rearrangements in Rett syndrome patients // Hum. Genet. – 2001. – № 108. – P. 43–50.

7. Chahrouh M., Zoghbi H.Y. The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology // Neuron. – 2007. – № 56. – P. 422–37.

8. Dragich J., Houwink-Manville I., Schanen C. Rett syndrome: a surprising result of mutation in *MECP2* // Hum. Mol. Genet. – 2000. – № 9. – P. 2365–75.

9. Florian C., Bahi-Buisson N., Bienvenu T. FOXP1-Related Disorders: From Clinical Description to Molecular Genetics // Mol. Syndromol. – 2012. – № 2 (3–5). – P. 53–63.

10. Hardwick S.A., Reuter K., Williamson S., Vasudevan V., Donald J., Slater K., Bennetts B., Bebbington A., Leonard H., Williams S.R., Smith R.L., Cloosterman D., Christodoulou J. Delineation of large deletions of the *MECP2* gene in Rett syndrome patients, including a familial case with a male proband // Eur. J. Hum. Genet. – 2007. – № 15 (12). – P. 1218–29.

11. Horn D. Mild to moderate intellectual disability and significant speech and language deficits in patients with FOXP1 deletions and mutations, Mol. Syndromol. – 2012. – № 2 (3–5). – P. 213–6.

12. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Voinova V.Y., Kurina O.S., Zelenova M.A., Demidova I.A., 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. – P. 46.

13. Kobayashi Y., Ohashi T., Akasaka N., Tohyama J. Congenital variant of Rett syndrome due to an intragenic large deletion in *MECP2* // Brain Dev. – 2012. – № 34. – P. 601–604.

14. Matsuishi T., Yamashita Y., Takahashi T., Nagamitsu S. Rett syndrome: the state of clinical and basic research, and future perspectives // Brain Dev. – 2011. – № 33. – P. 627–31.

15. Neul J.L., Kaufmann W.E., Glaze D.G., Christodoulou J., Clarke A.J., Bahi-Buisson N., Leonard H., Bailey M.E., Schanen N.C., Zappella M., Renieri A., Huppke P., Percy A.K. Rett Search Consortium: Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature // Ann. Neurol. – 2010. – № 68. – P. 944–50.

16. Ravn K., Nielsen J.B., Skjeldal O.H., Kerr A., Hulten M., Schwartz M. Large genomic rearrangements in *MECP2* // Hum. Mutat. – 2005. – № 25. – P. 324.

17. Scala E., Longo I., Ottimo F. *MECP2* deletions and genotype-phenotype correlation in Rett syndrome // Am. J. Med. Genet. – 2007. – № 143A (23). – P. 2775–84.

18. Smeets E.E., Pelc K., Dan. B. Rett Syndrome // Mol. Syndromol. – 2012. – № 2 (3–5). – P. 113–27.

19. Temudo T., Santos M., Ramos E., Dias K., Vieira J.P., Moreira A., Calado E., Carrilho I., Oliveira G., Levy A., Barbot C., Fonseca M., Cabral A., Cabral P., Monteiro J., Borges L., Gomes R., Mira G., Pereira S.A., Santos M., Fernandes A., Epplen J.T., Sequeiros J., Maciel P. Rett syndrome with and without detected *MECP2* mutations: an attempt to redefine phenotypes // *Brain Dev.* – 2011. – № 33. – P. 69–76.
20. Vorsanova S.G., Demidova I.A., Ulas V.Y., Soloviev I.V., Kazantzzeva L.Z., Yurov Y.B. Cytogenetic and molecular-cytogenetic investigation of Rett syndrome // *Analysis of 31 cases, NeuroReport.* – 1996. – № 7. – P. 187–9.
21. Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Yurov Y.B. Neurological, genetic and epigenetic features of Rett syndrome // *J. Pediatr. Neurol.* – 2004. – № 2 (4). – P. 179–90.
22. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Soloviev I.V., Iourov I.Y. Molecular cytogenetic diagnosis and somatic genome variations // *Curr. Genomics.* – 2010. – № 11 (6). – P. 440–6.
23. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Ulas V.Y., Demidova I.A., Sharonin V.O., Kolotii A.D., Gorbachevskaia N.L., Beresheva A.K., Soloviev I.V. 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 Dev.* – 2001. – № 23 (S.1). – P. 196–201.
24. Weaving L.S., Ellaway C.J., Gécz J., Christodoulou J. Rett syndrome: clinical review and genetic update, *J. Med. Genet.* 2005; 42: 1–7.
25. Weng S.M., Bailey M.E., Cobb S.R. Rett syndrome: from bed to bench // *Pediatr. Neonatol.* – 2011. – № 52 (6). – P. 309–16.
9. Florian C., Bahi-Buisson N., Bienvenu T. FOXG1-Related Disorders: From Clinical Description to Molecular Genetics, *Mol. Syndromol.* 2012; 2 (3–5): 153–63.
10. Hardwick S.A., Reuter K., Williamson S., Vasudevan V., Donald J., Slater K., Bennetts B., Bebbington A., Leonard H., Williams S.R., Smith R.L., Cloosterman D., Christodoulou J. Delineation of large deletions of the *MECP2* gene in Rett syndrome patients, including a familial case with a male proband, *Eur. J. Hum. Genet.* 2007; 15 (12): 1218–29.
11. Horn D. Mild to moderate intellectual disability and significant speech and language deficits in patients with *FOXP1* deletions and mutations, *Mol. Syndromol.* 2012; 2 (3–5): 213–6.
12. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Voinova V.Y., Kurina O.S., Zelenova M.A., Demidova I.A., 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: 46.
13. Kobayashi Y., Ohashi T., Akasaka N., Tohyama J. Congenital variant of Rett syndrome due to an intragenic large deletion in *MECP2*, *Brain Dev.* 2012; 34: 601–604.
14. Matsuishi T., Yamashita Y., Takahashi T., Nagamitsu S. Rett syndrome: the state of clinical and basic research, and future perspectives, *Brain Dev.* 2011; 33: 627–31.
15. Neul J.L., Kaufmann W.E., Glaze D.G., Christodoulou J., Clarke A.J., Bahi-Buisson N., Leonard H., Bailey M.E., Schanen N.C., Zappella M., Renieri A., Huppke P., Percy A.K. Rett Search Consortium: Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature, *Ann. Neurol.* 2010; 68: 944–50.
16. Ravn K., Nielsen J.B., Skjeldal O.H., Kerr A., Hulten M., Schwartz M. Large genomic rearrangements in *MECP2*, *Hum. Mutat.* 2005; 25: 324.
17. Scala E., Longo I., Ottimo F. *MECP2* deletions and genotype-phenotype correlation in Rett syndrome, *Am. J. Med. Genet.* 2007; 143A (23): 2775–84.
18. Smeets E.E., Pelc K., Dan. B. Rett Syndrome, *Mol. Syndromol.* 2012; 2 (3–5): 113–27.

References

1. Vorsanova S.G., Jurov I.Ju., Voinova V.Ju., Kurinaja O.S., Zelenova M.A., Demidova I.A., Ulas E.I., Jurov Ju.B. Mikrodelecionnye formy sindroma Retta, vyjavlennyye metodom molekularnogo kariotipirovaniya na DNK-mikromatrichah (array CGH), u devochek bez mutacij v gene *MECP2*. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2013; 10: 47–52.
2. Vorsanova S.G., Jurov Ju.B., Sil'vanovich A.P., Demidova I.A., Jurov I.Ju. Sovremennyye predstavleniya o molekularnoj genetike i genomike autizma. *Fundamental'nye Issledovaniya.* 2013; 4 (2): 356–67
3. 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: 185–8.
4. Archer H.L., Whatley S.D., Evans J.C., Ravine D., Huppke P., Kerr A., Bunyan D., Kerr B., Sweeney E., Davies S.J., Reardon W., Horn J., MacDermot K.D., Smith R.A., Magee A., Donaldson A., Crow Y., Hermon G., Miedzybrodzka Z., Cooper D.N., Lazarou L., Butler R., Sampson J., Pilz D.T., Laccione F., Clarke A.J. Gross rearrangements of the *MECP2* gene are found in both classical and atypical Rett syndrome patients, *J. Med. Genet.* 2006; 43: 451–6.
5. Bebbington A., Downs J., Percy A., Pineda M., Zeev B.B., Bahi-Buisson N., Leonard H. The phenotype associated with a large deletion on *MECP2*, *Eur. J. Hum. Genet.* 2012; 20: 921–7.
6. Bourdon V., Philippe C., Labrune O., Amsallem D., Arnould C., Jonveaux P. A Detailed analysis of the *MECP2* gene: prevalence of recurrent mutations and gross DNA rearrangements in Rett syndrome patients, *Hum. Genet.* 2001; 108: 43–50.
7. Chahrouh M., Zoghbi H.Y. The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology, *Neuron* 2007; 56: 422–37.
8. Dragich J., Houwink-Manville I., Schanen C. Rett syndrome: a surprising result of mutation in *MECP2*, *Hum. Mol. Genet.* 2000; 9: 2365–75.
9. Florian C., Bahi-Buisson N., Bienvenu T. FOXG1-Related Disorders: From Clinical Description to Molecular Genetics, *Mol. Syndromol.* 2012; 2 (3–5): 153–63.
10. Hardwick S.A., Reuter K., Williamson S., Vasudevan V., Donald J., Slater K., Bennetts B., Bebbington A., Leonard H., Williams S.R., Smith R.L., Cloosterman D., Christodoulou J. Delineation of large deletions of the *MECP2* gene in Rett syndrome patients, including a familial case with a male proband, *Eur. J. Hum. Genet.* 2007; 15 (12): 1218–29.
11. Horn D. Mild to moderate intellectual disability and significant speech and language deficits in patients with *FOXP1* deletions and mutations, *Mol. Syndromol.* 2012; 2 (3–5): 213–6.
12. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Voinova V.Y., Kurina O.S., Zelenova M.A., Demidova I.A., 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: 46.
13. Kobayashi Y., Ohashi T., Akasaka N., Tohyama J. Congenital variant of Rett syndrome due to an intragenic large deletion in *MECP2*, *Brain Dev.* 2012; 34: 601–604.
14. Matsuishi T., Yamashita Y., Takahashi T., Nagamitsu S. Rett syndrome: the state of clinical and basic research, and future perspectives, *Brain Dev.* 2011; 33: 627–31.
15. Neul J.L., Kaufmann W.E., Glaze D.G., Christodoulou J., Clarke A.J., Bahi-Buisson N., Leonard H., Bailey M.E., Schanen N.C., Zappella M., Renieri A., Huppke P., Percy A.K. Rett Search Consortium: Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature, *Ann. Neurol.* 2010; 68: 944–50.
16. Ravn K., Nielsen J.B., Skjeldal O.H., Kerr A., Hulten M., Schwartz M. Large genomic rearrangements in *MECP2*, *Hum. Mutat.* 2005; 25: 324.
17. Scala E., Longo I., Ottimo F. *MECP2* deletions and genotype-phenotype correlation in Rett syndrome, *Am. J. Med. Genet.* 2007; 143A (23): 2775–84.
18. Smeets E.E., Pelc K., Dan. B. Rett Syndrome, *Mol. Syndromol.* 2012; 2 (3–5): 113–27.
19. Temudo T., Santos M., Ramos E., Dias K., Vieira J.P., Moreira A., Calado E., Carrilho I., Oliveira G., Levy A., Barbot C., Fonseca M., Cabral A., Cabral P., Monteiro J., Borges L., Gomes R., Mira G., Pereira S.A., Santos M., Fernandes A., Epplen J.T., Sequeiros J., Maciel P. Rett syndrome with and without detected *MECP2* mutations: an attempt to redefine phenotypes, *Brain Dev.* 2011; 33: 69–76.
20. Vorsanova S.G., Demidova I.A., Ulas V.Y., Soloviev I.V., Kazantzzeva L.Z., Yurov Y.B. Cytogenetic and molecular-cytogenetic investigation of Rett syndrome. Analysis of 31 cases, *NeuroReport.* 1996; 7: 187–9.
21. Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Yurov Y.B. Neurological, genetic and epigenetic features of Rett syndrome, *J. Pediatr. Neurol.* 2004; 2 (4): 179–90.
22. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Soloviev I.V., Iourov I.Y. Molecular cytogenetic diagnosis and somatic genome variations, *Curr. Genomics.* 2010; 11 (6): 440–6.
23. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Ulas V.Y., Demidova I.A., Sharonin V.O., Kolotii A.D., Gorbachevskaia N.L., Beresheva A.K., Soloviev I.V. 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 Dev.* 2001; 23 (S.1): 196–201.
24. Weaving L.S., Ellaway C.J., Gécz J., Christodoulou J. Rett syndrome: clinical review and genetic update, *J. Med. Genet.* 2005; 42: 1–7.
25. Weng S.M., Bailey M.E., Cobb S.R. Rett syndrome: from bed to bench, *Pediatr. Neonatol.* 2011; 52 (6): 309–16.

Работа поступила в редакцию 06.10.2014.