

Фармакологическая коррекция митохондриальных нарушений при синдроме Ретта у детей

М.Н.Харабадзе¹, В.Ю.Улас¹, Э.В.Добрынина¹, В.В.Грачев², Н.В.Клейменова¹,
О.Н.Сафронова¹, Е.С.Воздвиженская¹, В.С.Сухоруков¹, П.В.Новиков¹

¹Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения РФ;

²Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Представлены основные принципы медикаментозной коррекции митохондриальной недостаточности при синдроме Ретта у детей на базе предложенной авторами гипотезы. В результате комплексного обследования 30 детей с синдромом Ретта выявлено снижение активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови: сукцинатдегидрогеназы, α -глицерофосфатдегидрогеназы, глутаматдегидрогеназы, повышение активности лактатдегидрогеназы. Эти изменения коррелировали с тестом «рваных» красных волокон в мышечной ткани. Также обнаружено повышение уровня молочной и пировиноградной кислот и их соотношения в крови, увеличение содержания гидроперекисей, малонового диальдегида, высших жирных кислот в сыворотке крови и снижение антиокислительной активности плазмы крови, повышение почечной экскреции органических кислот. После трехмесячного курса патогенетического лечения фармакологическими препаратами энерготропного действия отмечалось улучшение клинического состояния детей, которое коррелировало с повышением активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах и положительной динамикой биохимических показателей клеточной биоэнергетики.

Ключевые слова: дети, синдром Ретта, митохондрии, лечение

Pharmacological correction of mitochondrial insufficiency in children with Rett syndrome

M.N.Kharabadze¹, V.Yu.Ulas¹, E.V.Dobrynina¹, V.V.Grachev², N.V.Kleimenova¹, O.N.Sofronova¹,
E.S.Vozdvienskaya¹, V.S.Sukhorukov¹, P.V.Novikov¹

¹Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery,
Ministry of Public Health of the Russian Federation;

²Scientific Center of Mental Health of Russian Academy of Medical Science, Moscow

30 children with Rett syndrome were examined. The reduction of mytochondrial enzymes: succinic dehydrogenase (SDH), alpha-glycerophosphate dehydrogenase (GPhDH), glutamate dehydrogenase (GDH) activities were decreased, the lactate dehydrogenase activity was high. These alterations correlated with the amount of ragged red fibers (RRF) in skeletal muscle. The increase of lactate, pyruvate and hydroperoxides blood levels was also discovered, as well as reduction of plasma antioxidative activity (AOA). Majority of children showed the increased excretion of organic acids. After 3-month course of treatment there was marked improvement of children's clinical statuses, reduction of blood levels of lactic acid and malonic dialdehyde, a reliable increase of mitochondrial enzymes: SDH, GPhDH, GDH activities, plasma AOA.

Keywords: children, Rett syndrome, mitochondria, treatment

Синдром Ретта – одно из наиболее распространенных заболеваний в ряду наследственных форм умственной отсталости у девочек названо по имени описавшего его впервые в 1966 г. австрийского ученого А. Ретта [1]. Заболевание встречается преимущественно у девочек с относительно высокой частотой 1 : 10000–15000 [2, 3]. Как исключение описано несколько случаев синдрома Ретта у мальчиков. В России удельный вес синдрома Ретта сре-

ди умственно отсталых девочек равняется 2,5% [4]. В течении заболевания выделяют период нормального развития с последующим регрессом приобретенных навыков речи, целенаправленных движений рук, появлением характерных стереотипных движений в виде стискивания, сжимания рук, нарушением контакта с окружающими, замедлением темпов роста головы, судорожными пароксизмами, атаксией и апраксией при ходьбе [5, 6].

Заболевание обусловлено мутацией гена метил-CpG-связывающего протеина 2 (*MeCP2* – *methyl-CpG-binding protein 2*), расположенного в участке *Xq28* длинного плеча хромосомы X [7, 8] и относящегося к группе белков-регуляторов генной активности.

Методы терапевтической коррекции синдрома Ретта до сих пор крайне ограничены и сводятся к симптоматиче-

Для корреспонденции:

Харабадзе Мальвина Нодариевна, научный сотрудник
отдела врожденных и наследственных заболеваний
НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ

Адрес: Москва, ул. Талдомская, 2

Телефон: (095) 483-2757

Статья поступила 15.10.2002 г., принята к печати 20.12.2002 г.

ским средствам. При появлении эпилептических приступов возникает необходимость назначения антиконвульсантной терапии. Препаратами выбора в зависимости от характера приступов являются карбамазепин, вальпроат натрия. Применяются также лечебная физкультура и психологические программы максимального развития оставшихся сохранными двигательных навыков и на их основе формирования «языка общения».

Единичные исследования по выявлению митохондриальных нарушений при синдроме Ретта [9,10] послужили основанием для проведения углубленного анализа клинических, биохимических, цитохимических и морфологических признаков митохондриальной недостаточности и оценки эффективности препаратов, улучшающих клеточный энергообмен у детей с синдромом Ретта.

Пациенты и методы

Комплексное обследование проведено у 30 детей (29 девочек и 1 мальчик) с синдромом Ретта. Возраст детей колебался от 1 года 4 мес до 14 лет. Всем детям диагноз был установлен в соответствии с международными критериями синдрома Ретта.

Методы обследования включали:

1) комплексный анализ клинического статуса – соматического, неврологического и психологического. В связи с отсутствием объективных критериев оценки клинических проявлений болезни в процессе исследования эффективности фармакологических средств у детей с синдромом Ретта нами разработана специальная шкала количественной оценки основных симптомов в баллах. Оценивались контакт, эмоциональное общение, понимание обращенной речи, экспрессивная речь, зрительное и слуховое внимание, целенаправленные движения рук и наличие стереотипий, мышечный тонус, сухожильные рефлексy, нарушения походки (атаксия и апраксия), дыхательная дизритмия, эписиндром;

2) стандартные биохимические методы:

- исследование равновесия кислот – оснований крови по методу Андерсена, уровня молочной и пировиноградной кислот в крови с помощью энзиматического метода Rolinghoff натошак и на фоне стандартного глюкозотолерантного теста (из расчета 1,75 г на 1 кг массы тела, но не более 50 г) на 60-й и 180-й минутах;

- оценка показателей перекисного окисления липидов – малонового диальдегида (МДА) по методу I.Minoи, гидроперекисей (ГП) в крови по В.Б.Гаврилову и общей антиокислительной активности (АОА) плазмы по методу Г.И.Клебанова;

- исследование спектра высших жирных кислот ($C_{14:0}$ – $C_{20:4}$) в плазме методом газожидкостной хроматографии по Фолчу на газовом хроматографе GC-14B фирмы «Shimadzu»;

3) цитохимическое выявление активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови: сукцинатдегидрогеназы (СДГ), α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ), глутаматдегидрогеназы (ГДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [11].

4) определение уровня органических кислот в моче методом газовой хроматографии – хроматомасс-спектромет-

рии на хроматомасс-спектрометре HP-5995 фирмы «Хьюлетт Паккард»;

5) морфологическое исследование биоптатов мышечной ткани методами световой и электронной микроскопии.

Результаты исследования и их обсуждение

При оценке тяжести состояния у 30 больных с синдромом Ретта установлено, что она определялась поражением центральной нервной и мышечной систем. Среди церебральных расстройств доминировали глубокие нарушения психической деятельности. Психическое развитие 28 пробандов было расценено как умственная отсталость в степени имбецильности, и только у 2 девочек выявлялась умственная отсталость в степени дебильности. У всех детей наблюдались нарушения мышечного тонуса (гипотония, дистония, спастичность), специфические стереотипные движения, атаксия и апраксия при ходьбе, у большинства детей – дыхательные нарушения с чередованием апноэ и гипервентиляции (у 23 из 30), бруксизм (у 27 из 30), страбизм (у 22 из 37). У большей части обследованных выявлялась микроцефалия (у 23 из 30). У 15 больных наблюдались судороги.

Таким образом, в клинической картине у детей с синдромом Ретта наблюдались свойственные митохондриальным болезням проявления: энцефалопатия, миопатический синдром (гипотония и гипотрофия мышц), судороги.

Последующий анализ функционального состояния митохондрий установил, что у всех обследованных детей имели место отчетливые нарушения митохондриальных функций.

При исследовании общепризнанных маркеров нарушенного биоэнергетического обмена – лактат- и пироватацидоза – лишь у 1 из 13 детей выявлено наличие декомпенсированного метаболического ацидоза – pH 7,3 и дефицит оснований (BE –5,4 ммоль/л). У 9 больных определялся компенсированный метаболический ацидоз (BE от –2,3 до –6,2 ммоль/л). Помимо этого, у 8 детей обнаружено снижение парциального давления кислорода крови до 59–75 мм рт. ст. (норма 80–100 мм рт. ст.). Повышенный уровень молочной кислоты наблюдался у всех 30 обследованных детей, пировиноградной кислоты – у 25 из 30. Увеличенное соотношение лактат/пироват выявлено у 17 из 30 детей.

Достоверное повышение среднего уровня лактата и пировата и их соотношения в сыворотке крови наблюдалось как натощак, так и после нагрузки глюкозой по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Так, уровень молочной и пировиноградной кислот натощак в среднем составлял $2,14 \pm 0,07$ ммоль/л (при норме $1,55 \pm 0,25$ ммоль/л) и $0,14 \pm 0,01$ ммоль/л (норма $0,85 \pm 0,25$ ммоль/л) соответственно. После нагрузки глюкозой уровень лактата и пировата еще более увеличивался и составлял соответственно $2,68 \pm 0,11$ и $0,17 \pm 0,02$ ммоль/л через 1 ч и $2,25 \pm 0,1$ и $0,14 \pm 0,02$ ммоль/л через 3 ч. Соотношение лактат/пироват натощак было повышено до $19,74 \pm 2,37$ (норма < 15) и возрастало после нагрузки глюкозой (через 1 ч – до $23,86 \pm 3,98$, через 3 ч – до $26,38 \pm 4,5$).

Состояние гипогликемии (уровень глюкозы в крови $< 3,3$ ммоль/л) было выявлено у 8 из 30 обследованных детей.

Среднее содержание глюкозы в крови натощак было в пределах нормальных значений – $3,88 \pm 0,16$ ммоль/л.

Исследование процессов перекисного окисления липидов показало, что показатели МДА ($3,47 \pm 0,1$ нмоль на 1 мл плазмы) и ГП ($2,10 \pm 0,1$ отн.ед на 1 мл) в крови у детей с синдромом Ретта достоверно превышали аналогичные показатели здоровых детей ($3,15 \pm 0,13$ нмоль на 1 мл и $1,49 \pm 0,05$ отн. ед на 1 мл плазмы соответственно, $p < 0,05$). Выявлено снижение АОА плазмы крови до $29,90 \pm 0,91\%$ (норма 30–40%).

Исходное содержание жирных кислот в сыворотке крови у больных детей было достоверно повышено по сравнению с контролем. Так, содержание олеиновой кислоты составило $377,16 \pm 31,9$ ммоль/л (норма $299 \pm 35,75$ ммоль/л), линолевой кислоты – $587,72 \pm 39,66$ (норма $444,4 \pm 32,5$ ммоль/л) у детей в возрастной группе 1–4 лет. У пробан-

дов в возрасте 5–14 лет уровень олеиновой кислоты составил $379,15 \pm 48,98$ ммоль/л (норма $257,7 \pm 28,76$ ммоль/л; $p < 0,05$).

Определение почечной экскреции органических кислот показало, что у подавляющего большинства детей (у 21 из 27 обследованных) обнаруживалась органическая ацидурия. Среди экскретируемых веществ преобладали дикарбоновые и монокарбоновые жирные кислоты, метаболиты цикла Кребса, производные разветвленно-цепочечных кетокислот и ароматических аминокислот, конъюгаты глицина.

Обращало внимание, что у 17 пробандов определялось повышенное выделение одновременно двух и более органических кислот. При этом наиболее часто у детей с синдромом Ретта наблюдалась увеличенная экскреция жирных кислот, в том числе моно- (у 10 детей) и дикарбоновых (у 14) кислот.

Цитохимический анализ активности митохондриальных ферментов, выполненный у 30 детей с синдромом Ретта, выявил снижение активности СДГ у 21 ребенка, α -ГФДГ – у 27 и ГДГ у 19 детей. Средние значения активности СДГ, α -ГФДГ и ГДГ были достоверно снижены по сравнению с аналогичными показателями у здоровых детей и составили $17,34 \pm 0,52$, $7,65 \pm 0,57$ и $8,79 \pm 0,69$ усл.ед. соответственно ($p < 0,05$). Отмечалось достоверное повышение среднего значения активности ЛДГ до $17,78 \pm 0,77$ усл.ед. ($p < 0,05$).

Исследование биоптатов мышечной ткани методами световой и электронной микроскопии у 5 обследованных детей позволило обнаружить морфологические признаки митохондриальной недостаточности – наличие «рваных» красных волокон (*RRF «ragged» red fibres*) у 4 из 5 пробандов. При этом частота RRF составляла 7–15% (норма до 5%). Кроме того было обнаружено субсарколеммальное накопление гликогена, липидов, конгломератов кальция, снижение активности митохондриальных ферментов (СДГ, цитохромоксидазы) в мышцах.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствовали о глубоких нарушениях процессов клеточной биоэнергетики у детей с синдромом Ретта. Это диктовало необходимость разработки принципов коррекции выявленных расстройств с помощью фармакологических препаратов.

Исходя из существующих представлений о патогенетической сущности патологии, нами разработана следующая гипотеза о патогенетической роли митохондриальных нарушений при синдроме Ретта.

У здоровых лиц метил-СрG-связывающий протеин 2 (*MeCP2*) осуществляет контроль за работой генов, регулируя вместе с другими протеинами их своевременное «выключение»/«включение» в процессе функционирования клетки. К настоящему времени не установлено, деятельность каких генов-мишеней неправильно регулирует белок *MeCP2* при синдроме Ретта, а также неизвестны метаболические последствия такой дисрегуляции. Предполагается, что активация в норме «молчащих» генов [12] приводит к несвоевременному образованию различных аномальных и токсичных для нервных клеток белков. Продукты их метаболизма связываются с карнитином (детоксикационный эффект) и экскретируются из организма в форме конъюгатов.



Рис. 1. Схема патогенеза митохондриальных нарушений (гипотеза митохондриальной дисфункции) и направленность фармакологических средств на определенные патогенетические звенья при синдроме Ретта.

Таблица 1. Препараты, использованные в качестве патогенетически обоснованной терапии у детей с синдромом Ретта

Препарат (№ гос. регистрации)	Суточная доза	Курс лечения
Элькар (98/337/6)	30–50 мг/кг	3 мес.
Коэнзим Q ₁₀ (002637.И.840.03)	30–60 мг	2 мес.
Никотинамид (71/380/24)	20–30 мг	1 мес.
Рибофлавин (73/941/31)	20–30 мг	1 мес.
Тиамин (71/945/20)	20–30 мг	1 мес.
Аскорбиновая кислота (73/941/13)	200–500 мг	1 мес.
Витамин Е (69/446/12)	50–100 мг	3 нед.
Липоевая кислота (68/837/36)	100–200 мг	1 мес.
Биотин (009527, 24.06.97)	5 мг	2 мес.

Развивается общий дефицит карнитина с повышением содержания его эфиров в тканях организма. В результате этих процессов нарушается β -окисление жирных кислот в митохондриях, поскольку длинноцепочечные ацил-КоА-радикалы способны проникать внутрь митохондрий лишь в виде ацилкарнитинов. Следствием дефекта β -окисления и повреждения биомембран является повышение содержания свободных жирных кислот в биологических жидкостях. Кроме того, нарушение β -окисления жирных кислот вызывает снижение содержания ацетил-КоА. В результате угнетаются процессы биологического окисления и окислительного фосфорилирования, изменяется активность ферментов, участвующих в энергообмене (СДГ, α -ГФДГ, ГДГ и ЛДГ), а также активизируется анаэробный гликолиз и нарушается окислительное декарбоксилирование, что приводит к накоплению пировиноградной кислоты и лактата. Указанные митохондриальные нарушения создают условия для повышенной продукции свободных радикалов кислорода и образования перекисных соединений (рис. 1).

На основе предложенной гипотезы осуществлен выбор лекарственных средств, способных компенсировать дисфункцию митохондрий и связанные с этим нарушения биоэнергетического обмена.

Лечебная тактика включала назначение фармакологических средств, способных:

1) корригировать процессы переноса электронов в дыхательной цепи (коэнзим Q₁₀, аскорбиновая кислота);

Таблица 2. Динамика клинических показателей (в баллах) на фоне комплексной терапии у детей с синдромом Ретта ($n = 30$, $M \pm m$)

Признак	До лечения	После лечения
Нарушение контакта	$2,05 \pm 0,1$	$1,55 \pm 0,12^*$
Нарушение эмоционального общения	$2,26 \pm 0,16$	$1,73 \pm 0,16^*$
Нарушение понимания обращенной речи	$2,05 \pm 0,09$	$1,72 \pm 0,09^*$
Нарушение речи	$3,52 \pm 0,15$	$3,33 \pm 0,19^*$
Нарушение слухового внимания	$1,94 \pm 0,1$	$1,58 \pm 0,11^*$
Нарушение зрительного внимания	$1,87 \pm 0,12$	$1,5 \pm 0,12^*$
Потеря целенаправленных движений рук	$3,5 \pm 0,25$	$3,17 \pm 0,21^*$
Гипотония	$2,64 \pm 0,1$	$2,03 \pm 0,18^*$
Дистония	$2,2 \pm 0,22$	$1,64 \pm 0,17^*$
Страбизм	$2,04 \pm 0,16$	$1,4 \pm 0,18^*$
Бруксизм	$2,05 \pm 0,15$	$1,67 \pm 0,13^*$
Гипорефлексия	$2,08 \pm 0,15$	$1,47 \pm 0,16^*$
Нарушение походки (атаксия и апраксия)	$3,53 \pm 0,34$	$3,27 \pm 0,37$
Стереотипные движения рук	$2,13 \pm 0,12$	$1,98 \pm 0,14$
Дыхательные нарушения	$2,1 \pm 0,17$	$1,74 \pm 0,17$
Эписиндром	$2,07 \pm 0,18$	$2,0 \pm 0,22$

*Различия достоверны при $p < 0,05$

2) обеспечить дополнительное поступление кофакторов, участвующих в энзимных реакциях энергетического обмена (никотинамид, рибофлавин, тиамин, липоевая кислота, биотин);

3) усилить метаболизм жирных кислот (элькар);

4) предупредить кислородно-радикальное повреждение митохондриальных мембран (аскорбиновая кислота, витамин Е).

Перечень препаратов, использованных в комплексной терапии, разрешенных для применения в России, их дозы и продолжительность применения представлены в табл. 1. Общий курс лечения составил 3 мес.

Анализ эффективности фармакологического комплекса показал, что после его назначения произошло достоверное снижение степени выраженности большей части клинических параметров, объективно оцененных с помощью балльной шкалы (табл. 2). Так, уменьшились проявления синдрома аутизма, повысились психическая активность и социализация поведения, активизировалась речевая деятельность, улучшились эмоциональные реакции, целенаправ-

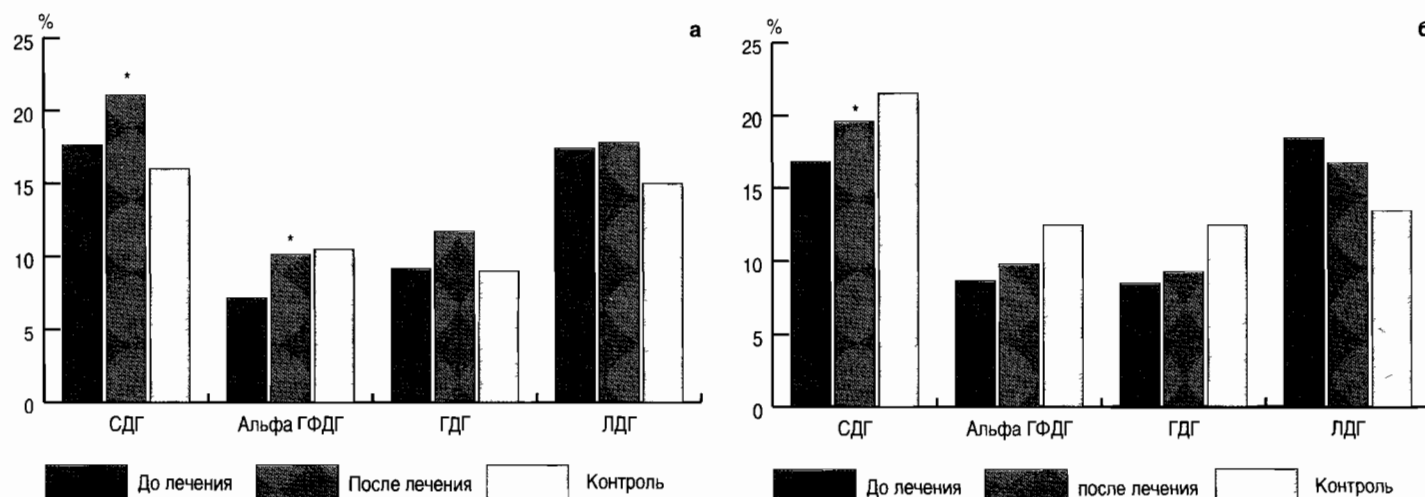


Рис. 2. Динамика активности митохондриальных ферментов ($M \pm m$) в лимфоцитах периферической крови на фоне применения комплекса фармакологических средств энерготропного действия у детей с синдромом Ретта.

а) – возрастная группа 1–4 года;

б) – возрастная группа 5–14 лет.

Звездочкой отмечены достоверные различия до и после лечения ($p < 0,05$).

ленные движения рук и мышечный тонус, уменьшились проявления фокальной дистонии, нормализовались сухожильные рефлексы, появились новые моторные навыки (ходьба, сидение и др.), уменьшились вегетативные расстройства в конечностях, а также продолжительность и интенсивность стереотипных движений. В то же время не выявлено достоверных различий до и после курса лечения по следующим показателям: нарушение речи, расстройства целенаправленных движений рук, походки, выраженность стереотипий рук, дыхательные нарушения и эписиндром.

О положительном эффекте выбранных фармакологических средств свидетельствовала также динамика биохимических показателей под влиянием терапии. Высокий уровень молочной и пировиноградной кислот в крови и увеличенное соотношение лактат/пируват нормализовались соответственно у 18 из 30, у 9 из 25 и у 12 из 17 детей с выявленными ранее нарушениями.

Показатели перекисного окисления липидов в крови и АОА плазмы улучшились у большинства больных. Так, положительная динамика уровня ГП, МДА и АОА в крови была выявлена соответственно у 11 из 21, у 16 из 23 и у 12 из 17 детей.

Анализ динамики биохимических нарушений установил достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня молочной кислоты ($2,14 \pm 0,08$ до $1,92 \pm 0,07$ ммоль/л) и МДА ($3,53 \pm 0,12$ до $3,02 \pm 0,08$ нмоль на 1 мл плазмы) в крови. Выявлено достоверное повышение АОА плазмы с $29,11 \pm 0,77$ до $33,65 \pm 0,71\%$, ($p < 0,05$). Снизилось содержание пальмитиновой, стеариновой и арахидоновой кислот (соответственно с $656,11 \pm 40,14$ до $457,36 \pm 72,83$ ммоль/л, с $227,27 \pm 20,11$ до $157,73 \pm 26,7$ ммоль/л и с $144,57 \pm 14,06$ до $117,36 \pm 26,7$ ммоль/л) в сыворотке крови у детей с синдромом Ретта в возрастной группе 1–4 лет.

Положительная динамика активности СДГ, α -ГФДГ, ГДГ и ЛДГ в лимфоцитах периферической крови выявлена соответственно у 15 из 21, у 16 из 27, у 11 из 19 и у 11 из 18 детей, имевших измененные значения этих ферментов, показатели которых достигли $20,03 \pm 0,43$, $10,25 \pm 0,52$ и $11,07 \pm 0,7$ усл. ед. соответственно ($p < 0,05$). В то же время активность ЛДГ снизилась незначительно (до $16,94 \pm 0,75$ усл. ед.; рис. 2).

Таким образом, использование комплекса фармакологических средств, направленных на коррекцию обнаруженных митохондриальных нарушений у детей с синдромом Ретта, оказывало благотворное влияние на их состояние: по степени клинических (улучшение функционирования центральной нервной и мышечной систем), биохимических (достоверное снижение высоких показателей молочной кислоты, МДА,

жирных кислот в сыворотке крови, повышение АОА плазмы крови) и цитохимических (достоверное повышение активности СДГ, α -ГФДГ и ГДГ) проявлений митохондриальных нарушений.

В процессе лечения наблюдалась хорошая переносимость всех препаратов. Побочного действия не отмечено.

Несмотря на то, что проведенная медикаментозная коррекция выявленных метаболических расстройств пока не решает вопроса о кардинальном лечении этого тяжелого заболевания, она позволяет значительно улучшить состояние больных и внести обнадеживающий элемент в терапию детей с синдромом Ретта – заболеванием, считавшимся ранее практически некурабельным.

Литература

- 1 Rett A. Über ein zerebrales atrophisches Syndrom bei Hyperammonämie. Vienna Bruder Hollinek 1966, 1–68
- 2 Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. 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: 471–479.
- 3 Trevathan E, Moser H V, Oritz J M, et al. Diagnostic criteria for Rett syndrome. The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group. Annals of Neurology 1988, 23: 425–428.
- 4 Vorsanova S G, Yurov Y B, Ulas V Y, et al. Cytogenetic and molecular-cytogenetic studies of Rett syndrome: retrospective analysis of a Russian cohort of RTT patients (the investigation of 57 girls and three boys). Brain and development 2001, 23: 196–201.
- 5 Казанцева Л З, Ворсанова С Г, Семьякина А Н и др. Клиника, диагностика и возможности медицинской коррекции синдрома умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X и синдрома Ретта у детей. Методические рекомендации. М., 1994, 22
- 6 Улас В Ю. Роль цитогенетических и цитологических аномалий в проявлениях клинического полиморфизма синдрома Ретта у детей. Автореф. дисс. канд. мед. наук, М., 1994, 22.
- 7 Amir R E, Van den Veyver I B, Wan M, et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. Nat. Genet 1999, 23: 185–188
- 8 Auranen M, Vanhala R, Vosman M, et al. MECP2 gene analysis in classical Rett syndrome and patients with Rett-like features. Neurology 2001, 56: 611–617.
- 9 Eeg-Oloofsson O, Al-Zuhair A G H, Teebi A S, Al-Essa M M N. Rett syndrome: Genetic clues based on mitochondrial changes in muscle. Amer. J. Med. Genet 1989, 32: 142–144
- 10 Matsuishi T, Urabe F, Komori H. The Rett syndrome and CSF lactic acid patterns. Brain Develop 1992, 14: 68–75
- 11 Нарциссов П П. Анализ изображения клетки – следующий этап развития клинической цитохимии в педиатрии. Педиатрия 1998, 4: 101–105
- 12 Nan X, Bird A. The biological functions of the methyl-CpG-binding protein MeCP2 and its implication in Rett syndrome. Brain and development 2001, 23: 32–35