

Мамедова Рена Фирудин кызы,
доктор философии по биологии, ст. преподаватель
кафедра генетики Бакинского Государственного Университета,
г. Баку, Азербайджан

КОНЦЕПЦИЯ РЕДКИХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Аннотация: Редкие генетические заболевания являются результатом непрерывной генетической эволюции, проводимой природой на людях. В статье уделяется внимание на аргументы эпистемологии и системной биологии, подчеркивающих важность изучения этих редких генетических заболеваний. Утверждается, что расширяющийся каталог мутаций в около 4000 генов, которые вызывают до 6500 заболеваний и их аннотированных фенотипов, открывает широкие возможности для исследования фундаментальных механизмов, необходимых для развития человека. Редкие заболевания непропорционально сильно поражают нервную систему детей, но, как это ни парадоксально, большинство этих вызывающих заболевания генов эволюционно древние и повсеместно экспрессируются в тканях человека. В статье отмечается необъективность распространенности редких детских заболеваний, поражающих нервную ткань, которая является результатом топологической сложности сетей взаимодействия белков, образованных вездесущими и древними белками, кодируемыми генами детских болезней.

Ключевые слова: генетика, редкие заболевания, эволюция, фенотип, биология.

Введение

Термин «редкое заболевание» описывает группу заболеваний, распространенность которых настолько низка, что они считаются нежизнеспособным рынком для терапевтических средств из-за отсутствия соответствующих стимулов и поддержки и слишком редки, чтобы их можно было полностью исследовать и надлежащим образом лечить профессионалами [Orphanet, 2020]. Среди этой группы есть подгруппа, называемая «редкие генетические заболевания», рассматриваемые в этой статье, которые часто поражают нервную систему с хронической, прогрессирующей и дегенеративной патологией, которая непропорционально поражает детей. Хотя название подчеркивает, что эти заболевания встречаются нечасто, реальность такова, что около 6000 редких заболеваний в совокупности поражают около 300 миллионов человек во всем мире [Nguengang Wakar et al., 2020].

Генетическая управляемость моногенных дефектов, их пенетрантность в раннем возрасте, а также расширяющаяся коллекция человеческих мутаций и курируемых фенотипов делают редкие заболевания идеальными объектами изучения для открытия эволюционно консервативных биологических механизмов, которые выходят из строя при распространенных заболеваниях человека. Современная и растущая сложность инструментов полногеномного анализа экспрессии, таких как генеалогическая и интерактивная протеомика [Gokhale et al., 2019, Zlatic et al., 2018], позволяет всесторонне изучить эти заболевания как способ углубить наше понимание того, как дефектный белковый узел участвует в патогенезе редких и распространенных заболеваний.

Что такое редкие заболевания?

Редкие заболевания определяются по их распространенности, а не по объединению патологических или клинических характеристик. В США заболевание попадает в эту категорию, если оно поражает менее 200000 человек, что соответствует распространенности



~ 6,6 на 10000 человек. Этот порог был установлен с принятием Закона о препаратах для редких случаев 1983 года, закона, который успешно достиг своей цели по ускорению терапевтических открытий для лечения редких заболеваний [Boat, 2015]. В других странах редкие заболевания определены аналогичным образом: пороговые значения установлены на уровне 3,9/10 000 в Японии или 5/10 000 в европейских странах [Boat, 2015]. Эти определения охватывают от 6 000 до 10 000 редких заболеваний, от которых в совокупности страдают миллионы людей в Соединенных Штатах и, по оценкам, около 260–450 миллионов человек во всем мире [Haendel et al., 2020, Nguengang Wakap et al., 2020].

Поскольку редкие заболевания характеризуются низкой распространенностью, они охватывают широкий спектр патологий и механизмов патогенеза [Boat, 2015, Orphanet, 2020]. В центре внимания нашей статьи находятся генетические редкие заболевания, на которые приходится почти 80% всех редких заболеваний [Boat, 2015, Wright et al., 2018]. Наш аргумент заключается в том, что редкие генетические заболевания открывают путь к открытию новой биологии, оказывающей широкое влияние на распространенные заболевания человека. Можно поддерживать это утверждение, анализируя три примера, когда изучение редкой генетической мутации привело к биологическому прозрению, фундаментальная природа которого была признана Нобелевскими премиями.

Зачем изучать редкие генетические заболевания: эпистемологическая перспектива

Существуют противоположные взгляды на ценность редкого события в биологии и медицине. С одной стороны, для биолога редкая мутация и ее фенотип являются окном в механизмы, управляющие непостижимыми сложными биологическими процессами. Это видение мотивирует биологов изучать связи между мутациями и фенотипом. Мы часто проводим эти исследования на модельных организмах с идентичными геномами или изогенами, такими как *Saccharomyces cerevisiae*, *Drosophila melanogaster* или *Mus musculus*. Прямой генетический скрининг в поисках мутантов по клеточной секреции, клеточному циклу или циркадным ритмам является хорошим примером того, как всего один или несколько мутантов могут открыть двери для постепенной разгадки хитросплетений этих биологических процессов. Например, первые гены CDC, необходимые для развития клеточного цикла, были идентифицированы у пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* и делящихся дрожжей *Schizosaccharomyces pombe* [Hartwell et al., 1970].

Кульминацией этих историй стали Нобелевские премии в 2001, 2013 и 2017 годах соответственно. Эти примеры подчеркивают важность систематического изучения редкой генетической мутации для нашего понимания универсальных биологических процессов, имеющих отношение к распространенным генетическим заболеваниям человека.

Альтернативная точка зрения заключается в том, что изучение естественных редких мутаций у людей может быть рискованным выбором. Аргументы в пользу этой точки зрения сосредоточены вокруг трех основных аргументов. Во-первых, это тот факт, что люди генетически неоднородны. Однако усилия в области геномики, направленные на понимание влияния генетического разнообразия мышей на фенотипические результаты, помогут нам оценить влияние генетической гетерогенности, присущей изучению генетических заболеваний человека [Srivastava et al., 2017]. Во-вторых, человеческие мутации могут быть чрезвычайно редкими, что препятствует изучению большой казуистики. В-третьих, некоторые фенотипы человека, связанные с мутациями, не имеют систематического аннотирования или количественного описания. Несмотря на эти предостережения, редкие мутации в человеческих моделях представляют собой такую же возможность, как и гены *cdc*, *sec* или *period* и их мутации.

Редкие генетические заболевания человека можно рассматривать как результат генетической эволюции, которой природа постоянно проводит над нами с момента появления



нашего вида. Эти мутации и их фенотипы неопровержимо говорят нам о том, что эти гены имеют значение для процесса, который еще предстоит открыть. Дилемма риска и вознаграждения при изучении редких заболеваний человека элегантно сформулирована Карлом Циммером в статье, описывающей редкое генетическое заболевание прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия [Zimmer, 2013]. Распространенность этого заболевания составляет 1 на 2 миллиона, и этот факт может легко стать сдерживающим фактором для изучения. Однако пионерам, изучавшим это ультра-редкое заболевание, было трудно игнорировать пенетрантный и тяжелый фенотип и, следовательно, механизмы, лежащие в основе фенотипа. Прогрессивная оссифицирующая фибродисплазия приводит к гетеротопическому оссификации мышечной и соединительной ткани – фенотипу, вызванному доминантными мутациями в гене ACVR1, кодирующем рецептор активина А 1 (OMIM 135100). ACVR1 – широко экспрессируемый и эволюционно новый ген, появившийся у млекопитающих. Активность ACVR1 необходима для контроля роста и развития костей и мышц, включая эндохондральную оссификацию [Kaplan et al., 2012]. Мутации ACVR1, вызывающие заболевание, усиливают передачу сигнала через путь передачи сигнала костного морфогенетического белка, лиганды которого связываются с ACVR1. Это биологическое понимание, предлагаемое открытием мутаций ACVR1 у людей, предшествует информации, полученной на модельных генетических организмах [Kaplan et al., 2012, Shore et al., 2006].

Таким образом, если мутация вызывает сильный и проникающий фенотип, низкая распространенность редкой генетической мутации у модельных генетических организмов или людей не должна быть сдерживающим фактором для их рассмотрения. Частота генетического дефекта не предсказывает ни значимости сбившегося биологического процесса, ни потенциального воздействия на биологию и здоровье человека. Стремление понять человеческие мутации с устойчивыми и проникающими фенотипами – это продемонстрированный путь к разгадке универсальных биологических принципов, во многом похожий на прямой генетический скрининг, проводимый на изогенных генетических организмах

Изучение редких генетических заболеваний с помощью системной биологии

По оценкам Orphanet, онлайн-базы данных редких заболеваний, включающей генетические и негенетические заболевания, определяемые в соответствии с европейским порогом распространенности, 6172 клинически различных заболеваний имеют генетическую природу [Cutillo et al., 2017]. По состоянию на начало 2020 года онлайн-ресурс «Менделевское наследование у человека» (OMIM) насчитывает 6594 заболевания с известными молекулярно-генетическими дефектами, которые в совокупности охватывают 4225 генов (<https://www.omim.org/statistics/geneMap>). Эта цифра увеличивается со скоростью примерно 50–60 новых генетических заболеваний в год в базах данных Orphanet и OMIM [Boycott et al., 2017]. Такие инициативы, как Программа и сеть НИЗ по недиагностированным заболеваниям и Международный консорциум по исследованию редких заболеваний, ускоряют темпы открытия новых генетических заболеваний [Gahl et al., 2016, Kuehn, 2011]. Таким образом, вполне возможно, что со временем мы сможем выявить достаточные генетические дефекты у людей, чтобы приблизиться к желанной цели всех генетиков – скринингу насыщающего мутагенеза, чтобы поразить все гены и найти фенотипы каждого отдельного гена.

Анализ всех редких генетических заболеваний по органу, на который эти заболевания влияют, показывает, что, независимо от возраста, около 70% этих заболеваний вызывают аномалии нервной системы [Sanders et al., 2019]. Поражение нервной системы еще более выражено при детских заболеваниях: 89,6% детских болезней поражают нервную систему



независимо от того, являются ли эти заболевания доминантными или рецессивными.

Объединение принципов редких генетических заболеваний с точки зрения системной биологии

Приведенные выше данные ставят вопрос о том, почему среди редких заболеваний наиболее распространенными фенотипами являются аномалии нервной системы, которые непропорционально поражают именно детей. Чтобы ответить на этот вопрос, был использован системный биологический анализ генов, вызывающих заболевания детского возраста, сравнивая их с генами, связанными с заболеваниями взрослых. Были выбраны категории детей и взрослых, поскольку эти дескрипторы начала заболевания аннотированы в базе данных HPO. Были выделены следующие гипотезы, которые могли бы объяснить эту фенотипическую предвзятость в отношении детской нервной системы:

Можно утверждать, что гены, связанные с детскими болезнями, появились в эволюции вместе с возникновением нервной системы у многоклеточных животных, а также гены детских болезней преимущественно накапливаются в развивающемся мозге, кодируют белки, которые образуют узлы с высокой степенью взаимосвязи в сетях взаимодействия белков. Эта последняя идея основана на наблюдении, что сильно связанные узлы имеют тенденцию обогащать генные продукты, мутации в которых приводят к летальности или нарушают функции организма, что позволяет предположить, что эти гены физиологически незаменимы [Ян и др., 2014, Ян и др., 2016].

Являются ли гены редких заболеваний, связанные с генетическими заболеваниями детей или взрослых, недавним или древним эволюционным явлением? Для ответа на этот вопрос был использован механизм CLIME для анализа эволюции генов заболеваний у детей и взрослых [Li et al., 2014]. Шестидесят процентов всех детских и взрослых генов имеют ортологи в организмах, лишенных нервной системы, включая одноклеточные растения (*Chlamydomonas Reinhardtii*) или одноклеточные грибы (*Saccharomyces cerevisiae*). Однако только 5% этих детских и взрослых генов появились вместе с появлением многоклеточных животных со сложной нервной системой, таких как *Drosophila melanogaster*. Такое обогащение предковыми генами среди редких генетических нарушений, вероятно, объясняет чрезвычайно низкую распространенность этих заболеваний из-за ранней эмбриональной смертности. Таким образом, экспрессия генов редких детских заболеваний существенно не увеличивается в мозге или каких-либо областях мозга в процессе развития. Более того, онтологии, основанные на органеллах, не могли различать детские и взрослые болезни. Фактически, существует сбалансированное представительство органелл, присутствующих во всех типах клеток, таких как митохондрии, пероксисомы или вакуоли.

Этот анализ позволяет сделать два общих вывода. Во-первых, гены, необходимые для фундаментальных клеточных процессов, вероятно, необходимы на протяжении всей жизни организма, что объясняет появление в раннем возрасте фенотипов редких генетических заболеваний. Во-вторых, наши эволюционные, тканевые или субклеточные критерии не объясняют преобладания неврологических и поведенческих фенотипов ни при всех генетических заболеваниях, ни при генетических заболеваниях детского возраста.

Исследование редких генетических заболеваний на самом деле является способом изучения функции наиболее эволюционно консервативных генов и клеточных механизмов. Давно признано, что выявление моногенных генетических заболеваний по редким и ранним случаям является инструментом для изучения распространенных, но генетически сложных заболеваний. Это случай болезни Альцгеймера, шизофрении или диабета II типа, где родословные семей с ранним началом заболевания поучительны в отношении механизмов распространенных сложных заболеваний, которые часто являются полигенными и находятся под влиянием факторов окружающей среды [Rapoport J.L., et al., 2012].



Самые редкие генетические заболевания человека в мире

Многих болезней можно избежать, поддерживая здоровый образ жизни или сделав вакцинацию. Этого вполне хватает, чтобы неприятные симптомы обошли стороной. Но не от всего на свете существует профилактика. Редкие наследственные заболевания преследуют человека как ни защищайся. Некоторые из таких болезней можно отсрочить, другие – нет. Генетический код, который мы получаем от отца с матерью, несет в себе не только полезную информацию. Иногда случается так, что гены с мутацией получает ребенок вполне здоровых родителей. А впоследствии оказывается, что такие же отклонения были у бабушек или прадедушек. Коротко о самых редких заболеваниях в мире [Бабаев М.Ш., Мамедова Р.Ф., 2019].

Прогерия – ускоренное во много раз старение тела, тремор и атеросклероз в возрасте 5-6 лет. Это последствия прогерии или синдрома Хатчинсона-Гилфирда. Мутация гена, отвечающего за нормальное деление клеток приводит к тому, что ребенок в совсем юном возрасте получает организм старика со всеми неприятными болезнями пожилого возраста.

Диагностируют это заболевания в возрасте примерно 2 лет. Для него характерны: заметная задержка роста, очень позднее прорезывание зубов, физические признаки старения, дряблая кожа, облысение, плохая работа суставов, аномалия черепно-лицевых костей, диспропорция в сторону увеличения верхней части черепных костей. Прогерия на сегодняшний день – это неизлечимый дефект, и люди, которые им страдают, очень редко доживают до совершеннолетия. Медики занимаются углубленным исследованием данного отклонения, надеясь найти ответ, как помешать измененному гену забирать жизни детей [Бабаев М.Ш., Мамедова Р.Ф., 2019, 21,22].

Нарколепсия-катаплексия – патологическая дневная сонливость может встречаться у людей разного возраста. Нарколепсия характерна внезапным наплывам усталости и слабости, с которыми невозможно бороться. Больной способен мгновенно уснуть в любом месте и положении. Если говорить о генетической составляющей этой болезни, то чаще всего она вызвана аутоиммунным разрушением нейронов в гипоталамусе. Наследственная передача нарколепсии вызывает много споров у докторов медицинских наук. В наше время нарколепсию-катаплексию лечат при помощи активных препаратов для усиления бодрствования и некоторыми антидепрессантами [21].

Синдром Юнера Тана – относят к категории “Самые редкие генетические заболевания” из-за необычного отклонения, при котором люди не способны передвигаться на двух конечностях. Турецкий биолог Юнер Тан, который открыл это заболевание, считает, что таким образом эволюция повернула вспять. Однако, многие ученые с ним не согласны. Сопровождать болезнь могут различные умственные отклонения. Но это нельзя считать основным признаком, поскольку некоторые из носителей синдрома все же вполне полноценно контактируют с другими людьми. На сегодняшний день ведутся различные исследования, которые направлены на изучение этого явления. Семья, в которой обнаружены люди с синдромом Юнера Тана известна на весь мир. Но точного определения, почему они получили эту особенность, нет. Равно как и не выявлен ген, несущий подобную мутацию [21].

Бородавочная дисплазия – аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, которое влияет на кожу человека и способствует появления огромных наростов, называется бородавочной эпидермодисплазией. Больных этим отклонением называют “человек-дерево” по причине схожести наростов с корнями и корой. На сегодняшний день в мире насчитывают всего несколько десятков людей с данной мутацией. Аномальная восприимчивость к вирусу папилломы приводит к тому, что чешуйчатые папулы разрастаются до невероятных размеров. Чаще всего эти образования появляются на руках и ногах больного. Однако наросты могут быть также на лице, особенно на ушных раковинах, или теле. Современная медицина может предложить только один выход – хирургическое вмешательство. Однако, спустя некоторое



время наросты возвращаются, и операцию нужно проводить снова. Ученые занимаются изучением генетической мутации, но положительных результатов это пока не дает [Бабаев М.Ш., Мамедова Р.Ф., 2019].

Прогрессивная липодистрофия – вследствие мутации отдельных генов, носитель страдает от быстрого разрушения подкожной жировой ткани. В результате этого кожа начинает провисать и на ней появляются морщины. Человек страдающий липодистрофией выглядит намного старше своего возраста. Чаще всего этому изменению подвержены женщины, но зафиксировано и несколько случаев у мужчин. Интересно, что медицина до сих пор не выявила причину этого отклонения. Если говорить о лечении, то в случае с прогрессивной липодистрофией оно может быть только симптоматическое. Врачи помогут облегчить болезненность кожи и при помощи косметических средств сделают подтяжку лица. Но такой подход помогает только временно [22].

Гипертрихоз – тело человека почти полностью покрыто волосами, и это считается абсолютной нормой. В некоторых местах это едва заметный пушок, в других – достаточно жесткие и толстые стержневые волосы. Генетическое отклонение под названием гипертрихоз вызывает интенсивный рост волос на тех участках, где это не предусмотрено природой. Самостоятельное удаление нежелательных волос приводит только к усилению их роста. Лечение проходит комплексно, используя несколько действенных методов [22].

Конгенитальная миотония – генетическая мутация при врожденной миотонии нарушает работу хлорных каналов скелетных мышц. Вследствие этого человек получает так называемый “козий обморок” – произвольное замирание или расслабление мышц. Эта особенность может проявляться как в результате сильных эмоций, так и без видимых причин. Замирание может задевать как отдельные группы мышц, так и полностью все мышцы. Исследование проявлений и характера болезни дает возможность врачам купировать на время достаточно сильные приступы. Можно много рассказывать об устранении симптоматики, но полноценного лечения этой мутации до сих пор не существует [Рахмонов Р.А. и др., 2014].

Микроцефалия – вызвана генетическим дефектом, который не дает полноценно развиваться костям черепа ребенка. В результате голова страдающего таким недугом значительно меньше нормы. Это приводит к постоянным головным болям, появлению раздражительности или наоборот, апатии. Умственное и физическое развитие больного микроцефалией значительно отстает от нормы. Лечение генетической мутации направлено на усиленное интеллектуальное развитие. С таким ребенком нужно отдельно заниматься в различных логопедических и физиотерапевтических центрах. В большинстве случаев удается достаточно социально адаптировать человека к жизни в обществе [25].

Пигментная ксеродерма – достаточно тяжелое наследственное заболевание, которое характеризуется аномальной чувствительностью кожи к Уф-лучам. Пигментная ксеродерма влечет за собой различные воспалительные процессы кожи и образование онкологических клеток. Нередко наличие этой генной мутации приводит к смерти, потому крайне важно постоянное врачебное наблюдение. Для страдающих этим заболеванием солнечные лучи являются действительно убийственными. Симптомами являются покраснения и образование пузырьков на участках кожи, куда попал солнечный свет. Нередко отклонение влечет за собой фото и светобоязнь. До сих пор нет методов излечения от этого недуга. Но при соблюдении всех мер предосторожности, вполне реально прожить достаточно долго [Бабаев М.Ш., Мамедова Р.Ф., 2019].

Вот, пожалуй, далеко неполный список самых редких генетических заболеваний. В мире существует много редких физических и психических заболеваний, многие из которых, к сожалению, неизлечимы. Всё, что могут сделать врачи в таких случаях – помочь больным облегчить их состояние с помощью симптоматических препаратов, чтобы они, как могли, учились жить со своими недугами.



Заключение

Уроки, которые преподают нам редкие генетические заболевания, продолжают подтверждать изречения Харви и Гаррода: *мы можем «открыть обычный закон природы путем тщательного исследования случаев более редких форм заболеваний»*. Редкие генетические заболевания непропорционально сильно поражают нервную систему детей, оказывая разрушительное воздействие. Парадоксально, но большинство генов, вызывающих заболевания у ребенка, принадлежат генам, присутствующим у последнего распространенного эукариота и повсеместно экспрессируемому в тканях человека. Таким образом, изучаем ли мы мутацию у дрожжей, мухи или человека, мы утверждаем, что, по сути, изучаем одни и те же принципы в излучающемся богатстве, данном нам эволюцией.

Концепция редких заболеваний фокусируется на, казалось бы, небольшом проценте людей, страдающих от одного недуга. Однако в совокупности эти редкие заболевания поражают почти 4% людей в течение жизни. Мы предсказываем, что число пациентов с редкими заболеваниями резко увеличится в новую эпоху поистине редкого заболевания: болезни одного и только одного человека. Эта концепция присуща идее персонализированной медицины [Collins F.S., Varmus H. A., 2015]. Если персонализированная медицина выполнит свои обещания, будущее медицины будет связано с изучением и лечением редчайшей из всех болезней – болезни «я», а не «нас». Принципы, которые мы сформулировали здесь для редких заболеваний, будут в равной степени применимы и для персонализированной медицины. Самый богатый горизонт для биологических исследований может оказаться уже не за горами, где информация каждого человеческого генома будет связана с нормальными или патологическими чертами человека.

Список литературы:

1. Boat T.F. Natl Academies Press; 2015. RARE DISEASES and ORPHAN PRODUCTS Accelerating Research and Development Summary [Google Scholar].
2. Boycott K.M., Rath A., et al. International cooperation to enable the diagnosis of all rare genetic diseases. *Am. J. Hum. Genet.* 2017;100:695–705 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
3. Collins F.S., Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:793–795 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
4. Cuttillo C.M., Austin C.P., Groft S.C. A global approach to rare diseases research and orphan products development: the international rare diseases research Consortium (IRDiRC) *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;1031:349–369 [PubMed] [Google Scholar].
5. Gahl W.A., Mulvihill J.J., et al. Udn The NIH undiagnosed diseases Program and network: applications to modern medicine. *Mol. Genet. Metab.* 2016;117:393–400 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
6. Gokhale A., Hartwig C., et al. Systems analysis of the 22q11.2 microdeletion syndrome converges on a mitochondrial interactome necessary for synapse function and behavior. *J. Neurosci.* 2019;39:3561–3581 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
7. Haendel M., Vasilevsky N., Unni D., et al. How many rare diseases are there? *Nat. Rev. Drug Discov.* 2020;19:77–78 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
8. Hartwell L.H. *Saccharomyces cerevisiae* cell cycle. *Bacteriol. Rev.* 1974;38:164–198 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
9. Kaplan F.S., Chakkalakal S.A., Shore E.M. Fibrodysplasia ossificans progressiva: mechanisms and models of skeletal metamorphosis. *Dis. Model. Mech.* 2012;5:756–762 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
10. Kuehn B.M. NIH's Undiagnosed Diseases Program reports on successes, challenges. *JAMA.* 2011;306:2657–2658 [PubMed] [Google Scholar].



11. Li Y., Calvo S.E., Gutman R., Liu J.S., Mootha V.K. Expansion of biological pathways based on evolutionary inference. *Cell*. 2014;158:213–225 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
12. Nguengang Wakap S., Lambert D.M., Olry A., Rodwell C., Gueydan C., Lanneau V., Murphy D., Le Cam Y., Rath A. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur. J. Hum. Genet.* 2020;28:165–173 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
13. Rapoport J.L., Giedd J.N., Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol. Psychiatry*. 2012;17:1228–1238 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
14. Orphanet. Orphadata; 2020. Orphadata.<http://www.orphadata.org/cgi-bin/index.php> [Google Scholar].
15. Sanders S.J., Sahin M., Hostyk J., et al. Framework for the investigation of rare genetic disorders in neuropsychiatry. *Nat. Med.* 2019;25:1477–1487 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
16. Shore E.M., Xu M., Feldman G.J., Fenstermacher D.A., et al. Recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nat. Genet.* 2006;38:525–527 [PubMed] [Google Scholar].
17. Srivastava A., Morgan A.P., Najarian M.L., et al. Genomes of the mouse collaborative cross. *Genetics*. 2017;206:537–556 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
18. Wright C.F., FitzPatrick D.R., Firth H.V. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nat. Rev. Genet.* 2018;19:253–268 [PubMed] [Google Scholar].
19. Yang L., Wang J., Wang H., Lv Y., Zuo Y., Li X., Jiang W. Analysis and identification of essential genes in humans using topological properties and biological information. *Gene*. 2014;551:138–151 [PubMed] [Google Scholar].
20. Zimmer C. *The Atlantic*; 2013. The Girl Who Turned to Bone [Google Scholar].
21. Самые редкие генетические заболевания в мире – URL: <https://mygenetics.ru/blog/genetika/samye-redkie-geneticheskie-zabolevaniya-v-mire/>
22. Самые редкие генетические болезни – URL: <https://dzen.ru/a/YNOh4jL6bjwYBD3J>
23. Бабаев М.Ш., Мамедова Р.Ф.,/Генетические болезни, диагностика и профилактика. / (Учебное пособие) 2019, Баку, 248 с.
24. Рахмонов Р.А. и др. Миотония. краткий обзор и описание клинического случая атипичной формы заболевания// Вестник Педагогического Университета, Таджикистан, 2014, стр. 254-252
25. Побута О.В. и др. Микроцефалия// Журнал «Клиническая неврология», 2012, стр. 41-44

