УДК 61.575, 616.89, 616.159:159.9

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕНЕТИКЕ И ГЕНОМИКЕ АУТИЗМА

^{1,2,3}Ворсанова С.Г., ^{1,2,3}Юров Ю.Б., ²Сильванович А.П., ^{1,2,3}Демидова И.А., ^{1,2}Юров И.Ю.

¹ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ», Москва; ²ФГБУ «Научный центр психического здоровья РАМН» Российской академии медицинских наук, Москва; ³Московский городской психолого-педагогический университет, Москва, e-mails: svorsanova@mail.ru; y_yurov@yahoo.com; ivan.iourov@gmail.com

Аутизм представляет собой наиболее распространенное психическое заболевание у детей, частота встречаемости которого варьируется от 1:80 до 1:150. Основными признаками этой формы нарушения психики являются значительные отклонения в сферах социализации, коммуникации и наличие необычных повторяющихся элементов поведения. При аутизме наблюдаются умственная отсталость, эпилептиформные проявления, микроаномалии и пороки развития. В статье представлены результаты исследования детей с идиопатическим аутизмом и умственной отсталостью, полученные современными посттеномными, молекулярно-цитогенетическими и биоинформатическими технологиями. Показана роль генных мутаций, микроаномалий и вариаций генома, хромосомных нарушений и мозаицизма, а также полиморфизма гетерохроматиновых районов хромосом в возникновение аутизма. Основываясь на собственных экспериментальных и литературных данных, авторы обсуждают возможные гипотезы патогенетических механизмов и этиологии аутистических расстройств.

Ключевые слова: аутизм, умственная отсталость, молекулярное кариотипирование, сравнительная геномная гибридизация, вариации генома, геномные аномалии, хромосомные микроаберрации

CURRENT CONCEPTS IN MOLECULAR GENETICS AND GENOMICS OF AUTISM

1,2,3 Vorsanova S.G., 1,2,3 Yurov Y.B., 2 Silvanovich A.P., 1,2,3 Demidova I.A., 1,2 Iourov I.Y.

¹Institute of Pediatrics and Children Surgery, Ministry of Health, Moscow; ²Mental Health Research Center of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; ³Moscow City University of Psychology and Education, Moscow, e mails: svorsanova@mail.ru; y yurov@yahoo.com; ivan.iourov@gmail.com

Autism is the most common psychiatric disorder in children, the incidence of which varies from 1:80 to 1:150. The main signs of this mental disorder are deficit in socialization and communication with unusual restricted, repetitive behaviors. Autism frequently associates with mental retardation, epilepsy and congenital malformations. In the present article, the results of studying children with idiopathic autism and mental retardation by modern postgenomic, molecular cytogenetic and bioinformatic technologies are summarized. The role of gene mutations, microaberrations and variations of genome, chromosomal anomalies including mosiaicism and polymorphism of heterochromatic chromosomal regions in autism is shown. Basing on own and literature data, authors are considering possible hypotheses concerning pathogenetic mechanisms and genetic etiology of autistic spectrum disorders.

Keywords: autism, mental retardation, molecular karyotyping, comparative genome hybridization, genomic variations, genome anomalies, chromosomal microaberrations

Аутизм - одно из самых частых психических заболеваний у детей, частота встречаемости которых составляет от 1:80 до 1:150 индивидуумов [2, 4, 8, 23]. Основными признаками аутизма или заболеваний аутистического спектра (ОМІМ 209850) являются значительные нарушения в сферах социализации и коммуникации, а также наличие необычных повторяющихся элементов поведения. Помимо основной триады признаков при данной болезни может также наблюдаться умственная отсталость, эпилептиформные проявления, микроаномалии и пороки развития [33]. У 70% детей с заболеваниями аутистического спектра наблюдается умственная отсталость, у 10% – эпилепсия [4]. Эти дети нуждаются в генетической диагностике с последующей коррекцией психологических и поведенческих нарушений. Большинство больных с аутизмом, ассоциированным с умственной отсталостью, нуждается в социальной и образовательной поддержке в течение всей жизни [2, 4, 7].

Этиология расстройств аутистического спектра и умственной отсталости во многих случаях сложна и не определяется единой причиной, поэтому выявление множества генов и генных сетей, а также влияния факторов внешней среды, которые лежат в основе аутистических расстройств, значимо для понимания нейробиологических механизмов, лежащих в основе поведенческих и когнитивных нарушений [7, 42].

Генетические и геномные нарушения встречаются с высокой частотой у детей с расстройствами аутистического спектра и умственной отсталостью [23, 34]. В этой

группе выявляются как видимые под микроскопом хромосомные аномалии, так и субмикроскопические вариации числа копий ДНК и моногенные мутации. Идентификация генов, влияющих на возникновение заболевания, позволяет выявить лежащий в его основе механизм нарушения развития. Определение функции гена может помочь в анализе нарушений развития и функционирования мозга. Однако один и тот же ген может оказывать влияние на множество процессов, происходящих в различных частях мозга. Исследования близнецов показали, что аутизм может проявляться только у одного из них, при этом его наследование является многофакторным, а предрасположенность к этому заболеванию может быть связана одновременно со многими генами [34]. Таким образом, с точностью определить нарушение, приводящее к конкретному расстройству, возможно, только выявив сеть генов, связанных между собой и взаимовлияющих друг на друга. В настоящее время генетическая диагностика стала неотъемлемой частью медицинской генетики и медико-генетического консультирования для оказания высокотехнологичной медицинской помощи детям, страдающим умственной отсталостью, аутизмом, эпилепсией, врожденными пороками и микроаномалиями развития, которая позволяет выявлять различные генные и хромосомные нарушения [2, 29].

Многие работы в области биологической психиатрии, психиатрической генетики и педиатрии последних лет демонстрируют связь между аутизмом и геномными вариациями. Среди них преобладают хромосомные аномалии, включающие микроаберрации и CNVs (вариации числа копий последовательностей ДНК или сору number variations) [11, 24, 26]. Согласно исследованиям Американского Колледжа Медицинских Генетиков и по данным электронного ресурса «Autism Genetics» 40% случаев этого гетерогенного заболевания связаны с генетическими нарушениями [36]. Это позволяет говорить об исключительном значении изучения генома при данном заболевании. За последние годы было идентифицировано несколько десятков генов-кандидатов и несколько сотен хромосомных аномалий (геномных перестроек) при аутизме [11,26,47, электронный ресурс Autism Chromosome Rearrangement Database]. В настоящей работе представлены обобщенные данные о хромосомных и геномных нарушениях, ассоциированных с расстройствами аутистического спектра.

Цитогенетика аутизма

Многими авторами обсуждается вопрос о значимости хромосомных аномалий и нарушений в патогенезе аутизма. При проведении цитогенетического анализа у детей с аутизмом выявлялись крупные регулярные структурные хромосомные аберрации, ломкие сайты и интерстициальные микроделеции/микродупликации. Микроскопически видимые хромосомные аномалии имеют частоту 2–10% среди детей с аутизмом, тогда как число случаев субмикроскопических вариаций генома, как правило, превышает 10% [1, 3, 12, 14, 16, 36, 39, 41, 44, 50]. Примечательно, что наиболее частыми структурными хромосомными аномалиями являются делеции, дупликации (инвертированные дупликации) и дополнительные изохромосомы, образовавшиеся при перестройках участка 15q11.2-q13, который связан с такими известными генетическими заболеваниями, как синдромы Ангельмана и Прадера-Вилли. Следует отметить, что, как и при упомянутых синдромах, проявления аутизма зависят от родительского происхождения перестройки. Последнее позволяет предполагать, что эпигенетический феномен геномного импринтинга играет определенную роль в патогенезе аутизма [23, 46]. Участок 16р11.2 также часто вовлекается в делеции и дупликации при аутизме [17, 32]. Однако последние данные свидетельствуют о том, что перестройки этого участка могут наблюдаться и при других нарушениях психики [17]. Показано, что в некоторых случаях межклеточные геномные вариации, проявляющиеся в виде хромосомного мозаицизма, могут быть фактором риска аутизма [1, 25, 31, 50]. По последним данным частота синдрома умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X (FRAXA), среди детей с аутизмом составляет 0,46% [39]. Международное исследование, в котором приняли участие ближайшие родственники, страдающие аутизмом, выявило 6 возможных генетических нарушений, среди которых наиболее распространенными были изменения последовательностей ДНК длинных плеч хромосом 7 и 16 (7q b 16q) (International Molecular Genetic Study of Autism Consortium, 1998). Одной из форм изучения генетических отклонений при аутизме является синдром Шерешевского-Тернера, при котором у девочек имеется только одна хромосома X, содержащая генетический материал одного из родителей. В одном из исследований было показано значительное снижение способности к общению у детей, унаследовавших хромосому Х от матери. Тем не менее при

других изменениях половых хромосом нарушений психики, характерных для аутизма, выявлено не было [37]. Это указывает на возможность наличия участков хромосомы X, связанных со способностями к об-

щению, вариации которых приводят к расстройствам аутистического спектра.

В табл. 1 приведены данные о наиболее частых хромосомных аномалиях, которые связаны с патогенезом аутизма.

Таблица 1

Хромосомные аномалии у детей с аутизмом

Геномные вариации	Частота	Хромосомы (участки хромосом)	Ключевые ссылки				
Межиндивидуальные ген	юмные вариации						
CNV	10%	2p;2q;3p;6p;7p;10q;13q;15q;16p и 20p	Sebat et al., 2007				
CNV	~7%	практически все хромосомы, но с разной частотой	Szatmari et al., 2007				
CNV	18,2% — всего 7% — патогенные	практически все хромосомы, но с разной частотой	Shen et al., 2010				
микроделеции и микро- дупликации	_	16p13.1	Ullmann et al., 2007				
Дупликации	_	7q11.23 (участок, связанный с синдромом Вильямса)	Berg et al., 2007				
микроделеции и микро- дупликации	0,6% (del) ~ 1% (del + dup)	16p11.2	Fernandez et al., 2010				
микродупликации	0,5–3 %	15q11.2q13	Hogart et al., 2010				
субмикроскопические хромосомные аномалии	11,6%	2p;2q;3p;3q;5q;7p;7q;8q; 10p;11 p;12p;13q;14q;15q;16p;16q;17p; 18q;19q;20p;20q;21q;22q и Хр	Christian et al., 2008				
структурные хромосомные аномалии	2–5%	практически все хромосомы, но с разной частотой	Xu et al., 2004; Shen et al., 2010				
Межклеточные (соматические) геномные вариации							
мозаичные структурные хромосомные аномалии	описания еди- ничных случаев	3q, 4p, 12p и 20p, реже – другие участки	Iourov et al, 2006, 2008; Vorsanova et al., 2007; Yurov et al., 2007				
ломкие сайты хромосом	описания еди- ничных случаев	1;2;3;4;5;7;9;10;11;16 и Х	Arrieta et al., 2002				

Хромосомный мозаицизм

Показано, что в некоторых случаях межклеточные геномные вариации, проявляющиеся в виде хромосомного мозаицизма, могут быть фактором риска аутизма [25, 44, 50]. Установлена также значимая роль хромосомного мозаицизма при различных патологических состояниях, на ранних этапах развития ЦНС и старении [25, 27, 48, 50]. Хромосомный мозаицизм не так уж редок у плодов человека, достигая в спонтанных абортусах 25% [43]. Недавно было обнаружено, что соматический хромосомный мозаицизм присущ развивающемуся головному мозгу человека в эмбриональном развитии. Можно предположить, что ограниченный определённой тканью мозаицизм - причина дисфункции этой ткани, поэтому при поиске роли хромосомного мозаицизма в патологии следует напрямую изучать ткани, подвергшиеся патологическим изменениям [25, 48, 49]. Тем не менее клетки, обычно используемые для цитогенетических исследований (лимфоциты крови, фибробласты кожи, ворсины хориона), также могут быть пригодны для подтверждения гипотезы о том, что хромосомный мозаицизм - возможный генетический механизм, лежащий в основе различных заболеваний человека. Так, из 120 обследованных с аутизмом детей хромосомный мозаицизм был обнаружен у 19, причём 10 из них были мальчики с небольшим аномальным клоном клеток – кариотип 47, ХХУ/46, ХУ [50]. Всё сказанное позволяет предположить, что значительное число случаев аутизма может быть связано с низкопроцентным хромосомным мозаицизмом, который обычно невозможно выявить при цитогенетическом анализе. Молекулярноцитогенетические технологии (метод интерфазной FISH) позволяют эффективно решить эту задачу [1, 3, 25, 27, 44, 45, 49, 50]

Хромосомный гетероморфизм

Следует особо отметить, что многие частые формы вариаций генома в виде цитологически видимого хромосомного полиморфизма или гетероморфизма при аутизме

исследованы недостаточно подробно. Тем не менее структурные изменения или вариации гетерохроматиновых участков хромосом были выявлены как у детей с аутизмом, так и у их матерей. С.Г. Ворсановой с соавторами было показано увеличение частоты хромосомных вариантов (или хромосомный гетероморфизм) как у детей с идиопатическим аутизмом, так и у их матерей [1, 3, 44, 45]. Среди генетических факторов, определяющих патогенез аутизма, отмечают ряд неспецифических хромосомных аномалий, повышенную частоту вариабельности гетерохроматиновых районов хромосом по сравнению с общей популяцией, особенно 1phqh, 9qh+, 16qh-, что может свидетельствовать в пользу эффекта положения генов [6, 10, 26]. Так, в наших исследованиях [1, 3, 44, 45] проведён цитогенетический и молекулярно-цитогенетический анализ 90 детей (13 девочек и 77 мальчиков) с идиопатическим аутизмом и 18 матерей детей из этой группы. Умственная отсталость у этих детей встречалась в 98% случаев. Диагноз у всех больных установлен на основании критериев DSM-IV, тяжесть симптомов оценивали количественно по шкале CARS. Проводились С-окрашивание и количественная флюоресцентная гибридизация in situ (QFISH). Достоверно показано увеличение частоты гетерохроматиновых вариаций у детей с аутизмом по сравнению с контрольной группой (48 и 16% соответственно). Вариации изменения размеров гетерохроматиновых участков хромосом выявлены в виде их увеличения, уменьшения и инверсий [2]. У матерей вариации обнаружены в 50% случаев. Таким образом, показано троекратное увеличение частоты гетерохроматиновых вариантов у детей с идиопатическим аутизмом и умственной отсталостью по сравнению с контрольной группой. Несмотря на то, что участки генома, фланкирующие гетерохроматиновые районы хромосом 9 и 16, до сих пор не рассматривались в качестве связанных с аутизмом, число генов, локализованных в этих районах и ответственных за нормальное развитие и функционирование ЦНС, позволяет предположить их возможную роль в патогенезе аутизма. Вполне вероятно, что в таких случаях можно говорить об эффекте положения генов, при котором наблюдается нарушенная экспрессия генов, расположенных в непосредственной близости с вариабельными участками структурного гетерохроматина.

В целом хромосомные аномалии при аутизме удается выявить в 10–14% случаев, а гетероморфизм хромосом (хромосомные варианты) – у около 50% у детей, а также

их матерей [1, 3, 25, 44, 45]. Однако в большинстве описанных случаев эпидемиологические данные по хромосомным аномалиям и вариантам при аутизме отсутствуют.

Гены, вовлеченные в этиологию и патогенез аутизма

Вероятно, не существует строго определенных генов этого гетерогенного заболевания, связанных со специфической дисфункцией внутриклеточных или межклеточных процессов при идиопатическом аутизме. Примечательно, что в последних работах по идентификации молекулярных основ патогенеза аутизма авторы на основе молекулярно-цитогенетических и биоинформатических («реактомных/интерактомных») исследований пытаются определить не только гены-кандидаты, а также и каскады процессов-мишеней или генные (геномные) сети, нарушения в которых вызывают предрасположенность к этому заболеванию [7, 15, 32].

Многочисленные исследования были проведены с целью выявления генов-кандидатов аутизма путем детального анализа генного состава участков с хромосомными нарушениями [18]. Наиболее часто (примерно в 1% случаев) хромосомные перестройки затрагивают участок 15q11.2-13. В большинстве случаев это дупликация материнского происхождения или дополнительная хромосома с инвертированной дупликацией [35]. Дупликации чаще всего образуются de novo в виде добавочной изодицентрической 15q хромосомы, но в некоторых случаях являются результатом сегрегации материнской транслокации в семье. Вероятно, эти дупликации образуются за счет особого поведения последовательностей ДНК этих хромосомных участков в мейозе [23]. Следует подчеркнуть, что интерстициальные дупликации 15q11.2-q13 материнского происхождения представляют собой частую причину аутизма. Фенотип в таких случаях коррелирует с числом копий ДНК в участке 15q. Дупликация 15q11.2-13 материнского происхождения, приводящая к трисомии этого региона, не оказывает влияния на фенотип. Однако у детей с четырьмя копиями 15q11.2-13, включая добавочную дицентрическую хромосому 15, патология более выражена и могут наблюдаться гипотония, судороги, микроцефалия и значительное отставание в развитии [23]. Дупликация отцовского происхождения имеет незначительный эффект на фенотип, указывая на геномный импринтинг в этом регионе [23].

Несмотря на большое количество исследований возможных генетических механиз-

мов аутизма, в настоящее время известно всего несколько генов, мутации в которых строго ассоциированы с аутистическими расстройствами. Среди них патогенные мутации, связанные с генами нейролигинов, нейрексина и *SHANK3*, влияющие на синаптическую адгезию и синаптический гомеостаз. Однако эти мутации выявляются лишь в отдельных случаях, а на их долю приходиться менее 1% случаев расстройств аутистического спектра.

Abrahams и Geschwind (2008) на основе анализа многочисленных исследований приводят в своей статье обобщенную таблицу генов-кандидатов, имеющих от-

ношение к расстройствам аутистического спектра [11]. Для оценки роли каждого гена-кандидата с помощью системы баллирования, основанной на данных относительно ассоциаций с определенным клиническим состоянием; качественного или количественного изменения генома, выявленного с помощью анализа вариаций последовательностей ДНК; наличия или отсутствия генетических и поведенческих «животных» моделей (модель на мышах), а также других сведениях об этих генах, авторы попытались предложить статистически обоснованную классификацию генов-кандидатов аутизма (табл. 2).

Таблица 2 Гены-кандидаты, имеющие отношение к расстройствам аутистического спектра (PAC)

Ген	Синдром (мутация)	Воспроиз- водимость ассоциации	Анализ вариаций ДНК	Модель на мышах	Другие сведения	Суммарный показатель			
1	2	3	4	5	6	7			
Перспективные									
AVPR1A	0	0	0	1	0	1			
DISC1	0	0	0	1	0	1			
ITGB3	0	1	0	0	0	1			
AHI1	2	0	0	0	0	2			
EN2	0	1	0	1	0	2			
GRIK2	0	1	0	0	1; гомозиготные мутации дают несиндромную умственную отсталость	2			
NRXN1	2	0	0	0	0	2			
SLC25A12	0	1	0	0	1; связь с аксонами, экспрессия в голов- ном мозге при РАС нарушена	2			
			Вероя	·					
CACNA1C	2	0	1	0	0	3			
CNTNAP2	2	1	0	0	0	3			
MET	0	1	1	0	1; экспрессия в головном мозге при заболевании снижена по сравнению с контрольной группой	3			
OXTR	0	1	0	1	1; экспрессия в крови при заболевании снижена по сравнению с контрольной группой	3			
SHANK3	2	0	0	0	1; модулирует глу- тамат-зависимую переконфигура- цию дендритных шипиков	3			

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7
SLC6A4	0	1	1	0	1; клинический эффект от ингиби- торов, вариации связаны с объемом серого вещества	3
CADPS2	2	0	1	1	0	4
DHCR7	2	0	1	0	1; гипохолестерине- мия у части иссле- дуемых лиц	4
FMR1	2	0	1	1	0	4
NLGN3	2	0	1	1	0	4
NLGN4X	2	0	1	1	0	4
PTEN	2	0	0	1	1; мутации приво- дят к аномалиям в структуре и функ- ционировании синапсов	4
TSC2	2	0	1	0	1; регулирует морфо- логию дендритов и функционирова- ние глутаматерги- ческих синапсов	4
GABRB3	2	1	0	1	1; при первазивных расстройствах раз- вития экспрессия нарушена	5
MECP2	2	0	1	1	1; дефект <i>MECP2</i> вызывает редукцию 5экспрессии <i>UBE3A</i> и <i>GABRB3</i>	5
TSC1	2	0	1	1	1; регулирует морфо- логию дендритов и функционирова- ние глутаматерги- ческих синапсов	5
UBE3A	2	0	1	1	1; при первазивных расстройствах раз- вития экспрессия нарушена	5
RELN	2	1	1	1	1; уровни в головном мозге снижены при заболевании по сравнению с кон- трольной группой	6

 Π р и м е ч а н и е . Средний балл по списку и стандартное отклонение составляют соответственно 3,3 и 1,4.

Генам, ассоциированным с синдромами, связанными с расстройствами аутистического спектра, авторы присвоили по 2 балла, тогда как с другими признака-

ми — по 1 баллу. Для качественной оценки потенциала модели на мышах требовалось наличие 2-х из 3-х параметров. Также исследователи обозначили гены

с показателем 3 и выше как наиболее вероятные при аутизме. Авторы признают, что присвоенные оценки в значительной степени условны, однако эта таблица (включающая далеко не все гены, которые ассоциировались с заболеваниями аутистического спектра) служит полезной от-

правной точкой для дальнейших дискуссий о природе нарушений психики при этом заболевании.

Кроме того, авторы в своем исследовании приводят перечень и описание локусов, вовлеченных в этиологию расстройств аутистического спектра (табл. 3).

Таблица 3 Перечень и описание локусов, вовлеченных в этиологию расстройств аутистического спектра

Nº *	Характери- стика	Локализа- ция	Nº *	Характери- стика	Локализация	No *	Характери- стика	Локализация
1.1	Делеция	1p36	7.4	RELN	7q22	15.3	дупликация	15q11–15q13
1.2	ассоциация	1q21-1q23	7.5	MET	7q31	15.4	ассоциация	15q22-15q26
1.3	DISC1	1q42	7.6	делеция	7q31	16.1	TSC2	16p13
2.1	NRXN1	2p16	7.7	ассоциация	7q32-7q34	16.2	делеция	16p11
2.2	Делеция	2q24	7.8	CADPS2	7q31	16.3	дупликация	16p11
2.3	ассоциация	2q24-2q31	7.9	ассоциация	7q34–7q36	16.4	делеция	16q21
2.4	SLC25A12	2q24	7.10	CNTNAP2	7q35–7q36	17.1	делеция	17p12
2.5	Делеция	2q37	7.11	EN2	7q36	17.2	дупликация	17p12
3.1	OXTR	3p25	8.1	дупликация	8p23	17.3	SLC6A4	17q11
3.2	Делеция	3p14	9.1	ассоциация	9p24	17.4	ассоциация	17q11–17q21
3.3	дупликация	3p14	9.2	делеция	9q12	17.5	ITGB3	17q21
3.4	ассоциация	3q22	9.3	ассоциация	9q33	19.1	ассоциация	19p13
3.5	ассоциация	3q25-3q27	9.4	ассоциация	9q34	20.1	делеция	20p13
3.6	Делеция	3q27-3q28	9.5	TSC1	9q34	20.2	делеция	20p13
4.1	Делеция	4q21	10.1	PTEN	10p14-10p15	21.1	ассоциация	21q11
4.2	Делеция	4q21–4q23	10.2	делеция	10q11-10q21	21.2	делеция	21q22
4.3	ассоциация	4q22–4q25	10.3	дупликация	10q23	22.1	делеция	22q13
4.4	Делеция	4q35	11.1	ассоциация	11p12-11p13	22.2	SHANK3	22q13
5.1	ассоциация	5p15	11.2	DHCR7	11q13	X.1	NLGN4X	Xp22
5.2	ассоциация	5p13-5q11	11.3	ассоциация	11q13-11q14	X.2	NLGN3	Xq13
5.3	ассоциация	5q12	12.1	CACNA1C	12p13	X.3	ассоциация	Xq21-Xq25
6.1	GRIK2	6q21	12.2	AVPR1A	12q14-12q15	X.4	дупликация	Xq24
6.2	AHI1	6q23	13.1	дупликация	13q14	X.5	FMR1	Xq27
7.1	Делеция	7p21	14.1	ассоциация	14q23	X.6	MECP2	Xq28
7.2	Делеция	7q11	15.1	UBE3A	15q11			
7.3	ассоциация	7q22-7q32	15.2	GABRB3	15q12			

 Π р и м е ч а н и е . * − № : первая цифра — номер хромосомы; вторая — число и номер нарушения в данной хромосоме.

Некоторые из указанных генов-кандидатов упоминаются и в других работах. Так, И.Ю. Юров с соавторами с помощью *in silico* анализа определил следующие гены-кандидаты у детей с аутизмом: *SCARB2*, *TPPP*, *PDCD6*, *SEPT5*, *GP1BB*, *P14KA*, *NPTX1*, *STCH*, *NRIP1* и *CXAR* [7].

Предпринимаются и попытки объединения имеющихся сведений о генах-кандидатах. Исследуя взаимосвязи между генами, в которых обнаружены точечные *de novo* мутации, ученые обнаружили, что мутированные гены связаны друг с другом, а также с другими, ранее идентифицированными

генами, участвующими в патогенезе аутизма, что ранее предполагалось. В частности, результаты исследования группы ученых показали, что некоторые белки, кодируемые этими генами, физически взаимодействуют друг с другом в организме. Объединив полученные данные с ранее опубликованными результатами, исследователи предложили 18 генов-кандидатов предрасположенности к аутизму с множественными функциональными точечными мутациями de novo, среди которых наибольший вклад в развитие заболевания вносят следующие гены: ген KATNAL2, функция которого не

известна; ген SCN2A, который кодирует белок нейронов головного мозга, формирующий натриевые ионные каналы; ген CHD8, участвующий в регуляции транскрипции генов и модификации. Для верификации полученных результатов были проведены дополнительные исследования одной тысячи больных аутизмом и такого же числа здоровых людей. В результате были получены убедительные доказательства, подтверждающие ассоциацию двух генов-кандидатов с предрасположенностью к аутизму (KATNAL2 и CHD8). Однако в совокупности эти гены связаны с менее чем 1% генетического риска развития аутизма [13].

Геномные вариации при аутизме

Считается общепринятым, что при расстройствах аутистического спектра встречаются как хромосомные аномалии и микроаномалии, так и субмикроскопические вариации числа копий генома (CNVs), а также моногенные мутации. Серия работ, использующих высокоразрешающие технологии сканирования генома методом серийной сравнительной геномной гибридизации (агтау СGH), позволила определить наличие ассоциаций между специфическими CNVs и аутизмом [16, 38, 39, 40].

В последние годы показано, что до 10% спорадических и 2% семейных случаев расстройств аутистического спектра связаны с микроскопическими или субмикроскопическими хромосомными аберрациями типа CNVs, возникающими de novo (спорадически) [38]. Некоторые CNVs встречаются часто и в определенных участках хромосом 15 (дупликации q11-13), 16 (дупликации и делеции р11) и 22 (делеции q11-13); каждая из таких геномных перестроек встречается с частотой примерно $0,\bar{5}-1\%$ [23]. Именно увеличение с возрастом риска возникновения CNVs в половых клетках, вероятно, обусловливает некоторое повышение вероятности рождения ребенка с аутизмом при увеличении возраста родителей (прежде всего отцов). Полногеномное исследование CNVs с использованием 550000 маркеров у 859 индивидов с аутистическими расстройствами и 1409 здоровых детей выявило несколько патогенных изменений в генах, кодирующих адгезию нейронов (NRXN1, CNTN4, NLGN1 ASTN2) и в генах, принимающих участие в убиквитинировании (UBE3A, PARK2, RFWD2, *FBXO40*) [20].

Несмотря на значительное количество исследований в данной области, следует признать, что в настоящее время роль CNVs в патогенезе аутизма остается до конца невыясненной. Во-первых, пенетрантность

аутизма при CNVs значительно варьируется. Делеции и дупликации могут как наследоваться, так и возникать спорадически [17, 22]. Кроме того, некоторыми авторами было показано, что здоровые родители и другие члены семьи могут быть носителями CNVs, обнаруженных у пробанда. Во-вторых, фенотипические последствия микроделеций и микродупликаций одного и того же гена значительно различаются и, следовательно, не могут рассматриваться вместе. Помимо этого, пациенты с умственной отсталостью, судорогами, дислексией, шизофренией и биполярными расстройствами могут иметь те же CNVs, что и пациенты с аутистическими расстройствами [15, 26]. Эта ассоциация множества расстройств с одним генетическим дефектом указывает на то, что CNVs предрасполагают к целому спектру нервно-психических расстройств, а специфика определенного фенотипа зависит от генетического фона индивидуума [19]. Полученные данные поддерживают так называемую гипотезу «второго удара» (наличие второй, определяющей мутации), объясняющую этиологию несиндромальных нарушений развития головного мозга, включающих аутизм, умственную отсталость, нейропсихиатрические заболевания, судороги, эпилепсию [19]. Так, Itasara с соавторами при изучении семей с несколькими больными аутизмом обнаружили, что пробанды обладали большим количеством CNVs, чем их здоровые сибсы, и выдвинули предположение о том, что увеличение числа CNVs повышает риск развития аутизма [30]. С другой стороны, наблюдения Girirajan с соавторами показали, что дети с задержкой развития более склонны к наличию как унаследованных делеций участка 16р12, так и дополнительных спорадических CNVs [19]. Эти данные говорят в пользу гипотезы, предполагающей, что наличие CNVs в 16p12 само по себе ведет к предрасположенности к заболеванию, а комбинация их с другими мутациями может объяснить клиническую гетерогенность многих геномных нарушений.

Обзор геномных вариаций, специфичных для аутизма, демонстрирует их исключительную гетерогенность. Следует еще раз отметить, что при аутизме часто наблюдаются вариации числа копий ДНК (CNVs). Это позволяет предположить, что аутизм может быть связан с геномными вариациями. Однако локусы, вовлеченные в рекуррентные CNVs или хромосомные микроаномалии, обычно не дают положительного сцеплении с аутизмом. Тем не менее серия работ, использующих высокоразрешающие технологии сканирования генома, позволи-

ла определить наличие ассоциаций между специфическими CNVs и аутизмом [38, 39, 40]. Эти работы, по-видимому, позволяют идентифицировать новые гены-кандидаты предрасположенности к аутизму. Таким образом, обоснован вывод о том, что при таком клинически и генетически гетерогенном заболевании, как аутизм, имеется необходимость дополнительных высокоразрешающих исследований межиндивидуальных и межклеточных геномных вариаций с учетом их функциональных последствий, определяемых с помощью новых биоинформатических технологий.

Эпигенетика аутизма

Большой интерес вызывает гипотеза, рассматривающая аутизм в связи с эпигенетическими эффектами, то есть экзогенными и эндогенными воздействиями, влияющими на экспрессию генов без нарушения структура геномной ДНК. Интересные результаты были получены группой ученых при исследовании эпигенетических феноменов особенностей инактивации и репликации хромосомы Х в группе девочек с аутистическими расстройствами при синдроме Ретта (RTT) и их матерей [5]. В результате было выявлено, что одной из особенностей RTT является эпигенетический феномен неравной инактивации хромосомы X. При этом инактивацию хромосомы Х определяет мутация гена, кодирующего белок МеСР2, который, по-видимому, участвует в регуляции транскрипции генов хромосомы Х. Были также выявлены и случаи RTT без мутаций гена МЕСР2. По мнению авторов они могут быть обусловлены эпигенетическими нарушениями, связанными с инактивацией хромосомы X, а также с аномальной экспрессией гена МЕСР2. Исследователи также полагают, что эпигенетические нарушения в последовательности репликации генов хромосомы Х являются следствием генетических аномалий, приводящих к RTT.

В ряде других исследований обсуждается роль окситоциновых рецепторов (OXTR) в развитие аутизма [21]. Так, было установлено, что у лиц с аутизмом имеется делеция гена *OXTR* материнского происхождения. С другой стороны, авторы отмечают, что у некоторых пациентов с аутизмом делеция отсутствовала, но отмечалось повышенное метилирование гена *OXTR*. Кроме того, была изучена экспрессия *ОХТR* в клетках периферической крови и коры височной доли головного мозга. В результате была выявлена сниженная экспрессия гена *OXTR* у лиц с аутизмом по сравнению с контрольной группой. На основании полученных данных авторы пришли к выводу о том, что эпигенетические изменения, которые приводят к аутизму (эффект подавления экспрессии гена *OXTR*), проявляются на ранних этапах развития.

По мнению других авторов, эпигенетические модификации, включающие метилирование цитозина и посттрансляционную модификацию гистонов, обуславливают механизмы модулирования экспрессии генов, на которые могут влиять и некоторые факторы внешней среды. Классическим примером регуляции экспрессии генов с помощью эпигенетических механизмов является геномный импринтинг. Выявлены также гены, экспрессия которых регулируется с помощью метилирования ДНК, включая *RELN* (один из генов-кандидатов аутизма) [37]. Поскольку метилирование ДНК может быть модифицировано под влиянием мутаций при контакте беременной женщины с некоторыми веществами или подобного контакта в постнатальном периоде, то это позволяет сделать вывод о наличии взаимосвязи между экспрессией генов и влиянием факторов внешней среды, что и является предметом дискуссий при изучении этиопатогенеза аутизма [37]. Тем не менее остается не выясненным, каким образом нарушения регуляции генома вносят вклад в этиологию аутизма [37].

Авторы другого исследования в числе факторов, оказывающих влияние на эпигенетические процессы, указывают на особенности питания, прием лекарственных препаратов и психический стресс беременной женщины. По мнению исследователей, изучение эпигенетических механизмов, принимающих участие в развитие аутизма, открывает перспективы для разработки новых методов лечения этой патологии [37]. Однако, изучив современные публикации по проблеме эпигенетики аутизма, приходится с сожалением констатировать, что практическое использование этого направления находится лишь на стадии разработки, поскольку в настоящее время доказательства участия эпигенетических механизмов в развитии аутизма немногочисленны и их роль остается неопределенной [5, 18, 37]. Исключением из этого являются исследования инактивации хромосомы X у детей с RTT.

Кроме того, исходя из наличия разных форм аутизма, вполне вероятно, что его патогенез в каждом случае имеет свои особенности. Примечательно, что в последних работах по идентификации молекулярных основ патогенеза аутизма используют молекулярно-цитогенетические и биоинформатические («реактомных/интерактомных») данные для определения не генов-кандидатов, а каскады процессов-мишеней или ген-

ные (геномные) сети, нарушения в которых вызывают предрасположенность к этому заболеванию [7, 15, 32]. В дополнение к этому следует отметить, что многие частые формы вариаций генома (хромосомный гетероморфизм и численные хромосомные аномалии, включая мозаицизм) при аутизме недостаточно исследовались. Серийная ССН (array ССН) в десятки раз (с 4–5% до 40-50%) повышает эффективность молекулярной диагностики генетических аномалий в группах детей с аутизмом, пороками развития и умственной отсталостью и позволяет также обнаружить новые геномные заболевания [2, 5, 8, 9]. При умственной отсталости с аутистическими расстройствами (наиболее частых формах нарушения психики у детей) применение молекулярно-цитогенетической диагностики позволило показать, что от 20 до 40% случаев связаны с нарушениями генома, проявляющимися на хромосомном (микроскопическом и субмикроскопическом) уровне [4,7]. Выявленные в работе вариации числа копий представляют собой делеции или дупликации какого-либо участка ДНК. Как было уже отмечено, размер их варьируется от нескольких тысяч до миллионов пар нуклеотидов, и они могут включать от одного до нескольких десятков генов. Подобные вариации генома могут не проявляться фенотипически. Однако CNV, являющиеся, по-видимому, причинными факторами аутизма, чаще всего не обнаруживаются в контрольных группах [28].

В заключение следует отметить, что анализ собственных и литературных данных по проблеме генетики и геномики аутизма позволяет обоснованно сделать заключение о клинической и генетической гетерогенности этого заболевания, а также о необходимости дополнительных высокоразрешающих исследований межиндивидуальных и межклеточных геномных вариаций с учетом их функциональных последствий, определяемых с помощью новых биоинформатических технологий. Исследования геномных и хромосомных нарушений у детей с аутистическими расстройствами и умственной отсталостью значимы для дифференциальной генетической диагностики и определения причин соответствующих нарушений психики. Эти технологии обеспечивают раннюю лабораторную диагностику генетически обусловленных форм аутизма, которые могут составлять не менее 50% больных детей. Таким образом, подобные исследования являются актуальными для определения патогенетических механизмов идиопатических форм такого тяжёлого социально значимого заболевания как аутизм, а также для разработки научно обоснованных методов ранней медицинской и психологической коррекции нарушений психики при аутизме.

Список литературы

- 1. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская цитогенетика. М., $2006.-300\ c.$
- 2. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Соловьев И.В., Юров Ю.Б. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: клинико-биологические аспекты. М.: Медпрактика., 2008. 300 с.
- 3. Ворсанова С.Г., Воинова В.Ю., Юров И.Ю. и др. Цитогенетические, молекулярно-цитогенетические и клиникогенеалогические исследования матерей детей с аутизмом: поиск семейных генетических маркеров аутистических расстройств // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. № 6. С. 54–64.
- 4. Тиганов А.С., Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г., Юров И.Ю. Нестабильность генома головного мозга: этиология, патогенез и новые биологические маркеры психических болезней // Вестник РАМН. -2012. № 9: С. 45-53.
- 5. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Умственная отсталость, сцепленная с ломкой хромосомой X, эпигенетические феномены и аутизм // Психиатрия. 2005. № 1. C. 55—65.
- 6. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Молекулярная нейроцитогенетика: нестабильность генома в мозге при психических заболеваниях // Психиатрия. -2007. -№ 4. -C. 36–43.
- 7. Диагностика сложных случаев геномных заболеваний и хромосомных аномалий у детей с использованием серийной сравнительной геномной гибридизации (агтау СGH): необходимость использования новейших методов молекулярной диагностики. Сложные диагностические случае в практике детского врача / И.Ю. Юров, С.Г. Ворсанова, В.Ю. Воинова и др. / под ред. А.Д. Царегородцева, В.В. Длина. М.: Пресс-Арт, 2010. С. 116–132.
- 8. Генетические аспекты психологических и поведенческих нарушений у детей с аутистическими расстройствами и трудностями в обучении: диагностика геномных и хромосомных нарушений с использованием ДНК-микрочипов / И.Ю. Юров, С.Г. Ворсанова, О.С. Куринная и др. // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 3. URL: www.science-education.ru/103-6449.
- 9. Диагностика геномных нарушений у детей с умственной отсталостью и аутизмом с помощью серийной сравнительной геномной гибридизации (аггау СGH и HRCGH) / И.Ю. Юров, С.Г. Ворсанова, О.С. Куринная и др. // Клиническая генетика и перинатальная диагностика. 2012. № 1: С. 50–54.
- 10. Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г. Молекулярно-цито-генетические исследования хромосомных аномалий и нарушений при нервно-психических заболеваниях: поиск биологических маркеров для диагностики // Вестник РАМН. 2001. № 7. C. 26—31.
- 11. Abrahams B.S., Geschwind D.H. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology // Nat. Rev. Genet. 2008. Vol. 9, N_2 5. P. 341–355.
- 12. Arrieta I., Núñez T., Martínez B. et al. Chromosomal fragility in behavioral disorder // Behav. Genet. − 2002. − Vol. 32, № 6. − P. 397–412.
- 13. Benjamin M.N., Yan K, Li L. et al. Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders // Nature. 2012. Vol. 485(7397). P. 242–245.
- 14. Berg J.S., Brunetti-Pierri N., Peters S.U. et al. Speech delay and autism spectrum behaviors are frequently associated with duplication of 7q11.23 Williams-Beuren syndrome region // Genet. Med. − 2007. − Vol. 9, № 7. −P. 427–441.

- 15. Bill B.R., Geschwind D.H. Genetic advances in autism: heterogeneity and convergence on shared pathways // Curr. Opin. Genet. Dev. 2009. Vol. 19, № 3. –P. 271–278.
- 16. Christian S.L., Brune C.W., Sudi J. et al. Novel submicroscopic chromosomal abnormalities detected in autism // Biol. Psychiatry. −2008. − Vol. 63, № 12. − P. 1111–1117.
- 17. Fernandez B.A., Roberts W, Chung B. et al. Phenotypic spectrum associated with de novo and inherited deletions and duplications at 16p11.2 in individuals ascertained for diagnosis of autism spectrum disorder // J. Med. Genet. 2010. Vol. 47. P. 195–203.
- 18. Freitag C.M. The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature // Mol. Psychiat. 2007. № 12. P. 2–22.
- 19. Girirajan S., Eichler E.E. Phenotypic variability and genetic susceptibility to genomic disorders // Hum. Mo.l Genet. 2010. Vol. 19. P. 176–187.
- 20. Glessner J.T., Wang K., Cai G. et al. Autism genomewide copy number variation reveals ubiquitin and neuronal genes // Nature. 2009. Vol. 459. P. 569–573.
- 21. Gregory S.G., Connelly J.J, Towers A.J. et al. Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism // BMC Medicine. 2009. Vol. 7. P. 62.
- 22. Hannes F.D., Sharp A.J., Mefford H.C. et al. Recurrent reciprocal deletions and duplications of 16p13.11: the deletion is a risk factor for MR/MCA while the duplication may be a rare benign variant // J. Med. Genet. 2009. Vol. 46. P. 223–232.
- $23.\ Hogart\ A.,\ Wu\ D.,\ LaSalle\ J.M.,\ Schanen\ N.C.\ The\ comorbidity\ of\ autism\ with\ the\ genomic\ disorders\ of\ chromosome\ 15q11.2-q13\ //\ Neurobiol.\ Dis. <math display="inline">-2010.-Vol.\ 38.-P.\ 181-191.$
- 24. Hughes J.R. A review of recent reports on autism: 1000 studies published in 2007 // Epilepsy Behav. -2008. Vol.13, N_{2} 3. P. 425–437.
- 25. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Chromosomal variation in mammalian neuronal cells: known facts and attractive hypotheses // Int. Rev. Cytol. 2006. Vol. 249. P. 143–191.
- 26. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases // Curr. Genomics. 2008. –Vol. 7, N 9. P. 452–465.
- 27. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Somatic genome variations in health and disease // Curr. Genomics. 2010. Vol. 11, N 6. P. 387–396.
- 28. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinnaia O.S. et al. B. Array CGH detection of genomic/chromosomal rearrangements in children with mental retardation and congenital malformations: the first Russian experience // Eur. J. Hum. Genet. 2011. Vol.19, № 2. P. 135.
- 29. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinnaia O.S. et al. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy and congenital anomalies // Mol. Cytogenet. 2012. Vol. 5, N 1. 46 p.
- 30. Itsara A., Wu H., Smith J.D. et al. De novo rates and selection of large copy number variation // Genome Res. 2010. Vol. 20. P. 1469–148.
- 31. Kakinuma H., Ozaki M., Sato H., Takahashi H. Variation in GABA-A subunit gene copy number in an autistic patient with mosaic 4 p duplication (p12p16) // Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. 2008. Vol.147B, № 6. P. 973–975.
- 32. Kumar R.A., Sudi J., Babatz T.D. et al. A de novo 1p34.2 microdeletion identifies the synaptic vesicle gene RIMS3 as a candidate for autism // J. Med. Genet. 2010. Vol. 47, N_2 2. P. 81–90.
- 33. Levy S.E., Mandell D.S., Schultz R.T. Autism // Lancet. 2009. Vol. 374, № 9701. P. 1627–1638.
- 34. Mefford H.C., Batshaw M.L., Hoffman E.P. Genomics, intellectual disability and autism // N. Engl. J. Med. -2012.-Vol. 366, N 8. -P. 733-743.

- 35. Rapin I., Tuchman R.F. Autism: definition, neurobiology, screening, diagnosis // Pediat. Clin. North Am. 2008. Vol. 55, № 5. P. 1129–1146.
- 36. Schaefer G.B., Mendelsohn N.J. Genetics evaluation for the etiologic diagnosis of autism spectrum disorders // Genet. Med. − 2008. − Vol. 10, № 1. − P. 4–12.
- 37. Schanen N.C. Epigenetics of autism spectrum disorders. // Human Molecular Genetics. -2006. Vol. 15, Is. suppl 2. P. 138–150.
- 38. Sebat J., Lakshmi B., Malhotra D. et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism // Science. 2007. Vol. 316. P. 445–449.
- 39. Shen Y., Dies K.A., Holm I.A. et al. Clinical genetic testing for patients with autism spectrum disorders // Pediatrics. -2010. Vol. 125, No 4. P. 727–735.
- 40. Szatmari P., Paterson A.D., Zwaigenbaum L. et al. Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements // Nat. Genet. −2007. − Vol. 39, № 3. −P. 319–328.
- 41. Ullmann R., Turner G., Kirchhoff M. et al. Array CGH identifies reciprocal 16p13.1 duplications and deletions that predispose to autism and/or mental retardation // Hum. Mutat. 2007. Vol. 28. № 7. P. 674–682.
- 42. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Ulas V.Y. 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. Dev. 2001. Vol. 23. P. 196–201.
- 43. Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Beresheva A.K. et al. Non-dislunction of chromosome 21, alphoid DNA variation, and sociogenetic features of Down syndrome // Tsitol. Genet. 2005. Vol. 39, № 6. P. 30–36.
- 44. Vorsanova S.G., Yurov I.Y., Demidova I.A. et al. Variability in the heterochromatin regions of the chromosomes and chromosomal anomalies in children with autism: identification of genetic markers of autistic spectrum disorders // Neurosci. Behav. Physiol. − 2007. − Vol. 37, № 6. − P. 553–558.
- 45. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Soloviev I.V., Iourov I.Y. Molecular cytogenetic diagnosis and somatic genome variations // Curr. Genomics. -2010. Vol. 11, N 6. P. 440–446.
- 46. Wu D.J., Wang N.J., Driscoll J. et al. Autistic disorder associated with a paternally derived unbalanced translocation leading to duplication of chromosome 15pter-q13.2: a case report // Mol. Cytogenet. 2009. Vol. 6, № 2. 27 p.
- 47. Xu J., Zwaigenbaum L., Szatmari P., Scherer S.W. Molecular cytogenetics of autism // Curr. Genomics. 2004. Vol. 5, N₂ 4. P. 347–364.
- 48. Yurov Y.B., Vostrikov V.M., Vorsanova S.G. et al. 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. Dev. $-2001.-\mbox{Vol.}\ 23.-\mbox{P.}\ 186-190.$
- 49. Yurov Y.B., Iourov I.Y., Vorsanova S.G. et al. Aneuploidy and confined chromosomal mosaicism in the developing human brain // PLoS One. -2007. - Vol. 2, N 6. - P. 558.
- 50. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. et al. Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy // J. Med. Genet. 2007. Vol. 44, N 8. P. 521–525.

References

- 1. Vorsanova S.G., Iurov Iu.B., Chernyshov V.N. Medicinskaja citogenetika, M., 2006, 300 p.
- 2. Vorsanova S.G., Iurov I.Iu., Solov'ev I.V., Iurov Iu.B. Geterohromatinovye rajony hromosom cheloveka: kliniko-biologicheskie aspekty. M.: Medpraktika, 2008, 300 p.
- 3. Vorsanova S.G., Voinova V.Iu., Iurov I.Iu. i dr. Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova, 2009, no 6, pp. 54–64.
- 4. Tiganov A.S., Iurov Iu.B., Vorsanova S.G., Iurov I.Iu. Vestnik RAMN, 2012, no 9, pp. 45–53.

- 5. Iurov I.Iu., Vorsanova S.G., Iurov Iu.B. i dr. Psihiatrija, 2005, no 1, pp. 55–65.
- 6. Iurov I.Iu., Vorsanova S.G., Iurov Iu.B. i dr. Psihiatrija, 2007, no 4, pp. 36–43.
- 7. Iurov I. Iu., Vorsanova S. G., Voinova V. Iu. i dr. Diagnostika slozhnyh sluchaev genomnyh zabolevanij i hromosomnyh anomalij u detej s ispol'zovaniem serijnoj sravnitel'noj genomnoj gibridizacii (array CGH): neobhodimost' ispol'zovanija novejshih metodov molekuljarnoj diagnostiki. Slozhnye diagnosticheskie sluchae v praktike detskogo vracha. Pod red. A.D. Tsaregorodceva, V. V. Dlina, M., Press-Art, 2010, pp. 116–132.
- 8. Iurov I.Iu., Vorsanova S.G., Kurinnaja O.S. i dr. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2012. no 3 URL: www. science-education.ru/103-6449.
- Iurov I.Iu., Vorsanova S.G., Kurinnaja O.S. i dr. Klinicheskaja genetika i perinatal'naja diagnostika, 2012, no 1, pp. 50–54.
- $10.\,\mathrm{Iurov}$ Iu.B., Vorsanova S.G. Vestnik RAMN, 2001, no 7, pp. 26–31.
- 11. Abrahams B.S., Geschwind D.H. Nat. Rev. Genet., 2008, Vol. 9, no 5, pp. 341–355.
- 12. Arrieta I., Núñez T., Martínez B. et al. Behav. Genet., 2002, Vol. 32, no 6, pp. 397–412.
- 13. Benjamin M.N., Yan K, Li L. et al. Nature, 2012, Vol. 485(7397). pp. 242-245.
- 14. Berg J.S., Brunetti-Pierri N., Peters S.U. et al. Genet. Med., 2007, Vol. 9, no 7, pp. 427–441.
- 15. Bill B.R., Geschwind D.H. Curr. Opin. Genet. Dev., 2009, Vol. 19, no3, pp. 271–278.
- 16. Christian S.L., Brune C.W., Sudi J., et al. Biol. Psychiatry, 2008, Vol. 63, no12, pp. 1111–1117.
- 17. Fernandez B.A., Roberts W, Chung B. et al. J. Med. Genet., 2010, Vol. 47, pp. 195–203.
 - 18. Freitag C.M. Mol. Psychiat., 2007, no 12, pp. 2-22.
- 19. Girirajan S., Eichler E.E. Hum. Mol. Genet., 2010, Vol. 19, pp. 176–187.
- $20.\ Glessner\ J.T.,\ Wang\ K.,\ Cai\ G.\ et\ al.\ Nature,\ 2009,\ Vol.\ 459,\ pp.\ 569$ –573.
- 21. Gregory S.G., Connelly J.J, Towers A.J. et al. BMC Medicine, 2009, Vol. 7, p. 62.
- 22. Hannes F.D., Sharp A.J., Mefford H.C. et al. J. Med. Genet., 2009, Vol. 46, pp. 223–232.
- 23. Hogart A., Wu D., LaSalle J.M., Schanen N.C. Neurobiol. Dis., 2010, Vol. 38, pp. 181–191.
- 24. Hughes J.R. Epilepsy Behav., 2008, Vol. 13, no 3, pp. 425–437.
- 25. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Int. Rev. Cytol., 2006, Vol. 249, pp. 143–191.
- 26. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Curr. Genomics, 2008, Vol.7, no 9, pp. 452–465.

- 27. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Curr. Genomics, 2010, Vol. 11, no 6, pp. 387–396.
- 28. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Kurinnaia O. S. et al. B. Eur. J. Hum. Genet. 2011, Vol. 19, no 2, p. 135.
- 29. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinnaia O.S. et al. Mol. Cytogenet., 2012, Vol. 5, no 1, 46 p.
- 30. Itsara A., Wu H., Smith J.D. et al. Genome Res., 2010, Vol. 20, pp. 1469–148.
- 31. Kakinuma H., Ozaki M., Sato H., Takahashi H. Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet., 2008, Vol.147B, no 6, pp. 973–975.
- 32. Kumar R.A., Sudi J., Babatz T.D. et al. J. Med. Genet., 2010, Vol. 47, no 2, pp. 81–90.
- 33. Levy S.E., Mandell D.S., Schultz R.T. Lancet, 2009, Vol. 374, no 9701, pp. 1627–1638.
- 34. Mefford H.C., Batshaw M.L., Hoffman E.P. N. Engl. J. Med., 2012, Vol.366, no 8, pp. 733–743.
- 35. Rapin I., Tuchman R.F. Pediat. Clin. North Am., 2008, Vol. 55, № 5, pp. 1129–1146.
- 36. Schaefer G.B., Mendelsohn N.J. Genet. Med., 2008, Vol. 10, no 1, pp. 4–12.
- 37. Schanen N.C. Hum. Mol. Genet., 2006, Vol. 15, Is. suppl 2, pp. 138–150.
- 38. Sebat J., Lakshmi B., Malhotra D. et al. Science, 2007, Vol. 316, pp. 445–449.
- 39. Shen Y., Dies K.A., Holm I.A. et al. Pediatrics, 2010, Vol. 125, no 4. pp. 727–735.
- 40. Szatmari P., Paterson A.D., Zwaigenbaum L. et al. Nat. Genet, 2007, Vol. 39, no 3, pp. 319–328.
- 41. Ullmann R., Turner G., Kirchhoff M. et al. Hum. Mu-
- tat., 2007, Vol. 28, no 7, pp. 674–682.42. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Ulas V.Y. et al. Brain.
- Dev., 2001, Vol. 23, pp. 196–201.
 43. Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Beresheva A.K. et al. Tsi-
- tol. Genet., 2005, Vol. 39, no 6, pp. 30–36.
 44. Vorsanova S.G., Yurov I.Y., Demidova I.A. et al. Neu-
- rosci. Behav. Physiol., 2007, Vol. 37, no 6, pp. 553–558. 45. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Soloviev I.V., Iourov I.Y. Curr. Genomics, 2010, Vol.11, no 6, pp. 440–446.
- 46. Wu D.J., Wang N.J., Driscoll J. et al. Mol. Cytogenet.,
- 2009, Vol.6, no 2, 27 p.
 47. Xu J., Zwaigenbaum L., Szatmari P., Scherer S.W. Curr.
- Genomics, 2004, Vol. 5, no 4, pp. 347–364. 48. Yurov Y.B., Vostrikov V.M., Vorsanova S.G. et al.
- Brain. Dev., 2001, Vol. 23, pp.186–190.

 49. Yurov Y.B., Iourov I.Y., Vorsanova S.G. et al. PloS One,
- 2007, Vol.2, no 6, p. 558.
 50. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. et al. J. Med.