

**С. Г. ВОРСАНОВА**

*С. Г. Ворсанова, руководитель лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России», ведущий научный сотрудник НОЦ «Нейробиологическая диагностика наследственных психических заболеваний детей и подростков» ГОУ ВПО МГППУ, доктор биологических наук, профессор*

*Ю. Б. Юров, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России», заведующий лабораторией цитогенетики и геномики психических заболеваний ФГБУ «НЦПЗ» РАМН, ведущий научный сотрудник НОЦ «Нейробиологическая диагностика наследственных психических заболеваний детей и подростков» ГОУ ВПО МГППУ, доктор биологических наук, профессор*

*И. А. Демидова, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России», старший научный сотрудник НОЦ «Нейробиологическая диагностика наследственных психических заболеваний детей и подростков» ГОУ ВПО МГППУ, кандидат биологических наук*

*И. Ю. Юров, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России», руководитель лаборатории молекулярной генетики мозга ФГБУ «НЦПЗ» РАМН, профессор кафедры медицинской генетики ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, доктор биологических наук*

## Молекулярная генетика и геномика аутизма: научно-практические аспекты

### Введение

Аутизм — одно из самых распространённых психических заболеваний у детей, частота встречаемости которого составляет от 1:80 до 1:150 индивидуумов [2, 4, 7, 48]. Основными признаками аутизма или заболеваний аутистического спектра (ОМІМ 209850) являются значительные нарушения в сферах социализа-

ции 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 [31]. У 70 % детей с заболеваниями аутистического спектра наблюдается умственная отсталость,

у 10 % — епілепсія [7]. 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 [4, 6, 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 [6, 22].

Генетические и геномные нарушения встречаются с высокой частотой у детей с расстройствами аутистического спектра и умственной отсталостью [33, 48]. 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 [33]. 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 детям, страдающим умственной отсталостью, аутизмом, эпилепсией, врожденными пороками и микроаномалиями развития, высокотехнологичной медицинской помощи, позволяющей выявлять различные генные и хромосомные нарушения [4, 37].

Многие работы в области биологической психиатрии, психиатрической генетики и педиатрии последних лет демонстрируют связь между аутизмом и геномными вариациями. Среди них преобладают хромосомные аномалии, включая микроабберации и CNVs (copy number variations — вариации числа копий последовательностей ДНК) [12, 25, 29]. В соответствии с исследованием Американского колледжа медицинской генетики (American College of Medical Genetics) и по данным электронного ресурса «Autism Genetics» 40 % случаев этого гетерогенного заболевания связаны с генетическими нарушениями [45]. 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 [12, 25, 35, 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 абберации, 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, 8, 16, 20, 21, 39, 41, 44, 45, 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 [18, 48]. Участок 16p11.2 также часто вовлекается в делеции и дупликации при аутизме [13, 41]. Однако последние данные свидетельствуют о том, что перестройки этого участка могут наблюдаться и при других нарушениях психики [41]. Показано, что в некоторых случаях межклеточные геномные вариации, проявляющиеся в виде хромосомного мозаицизма, могут быть фактором риска аутизма [1, 30, 50, 51]. По последним данным частота синдрома умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X (FRAXA), среди детей с аутизмом составляет 0,46 % [21]. 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 и 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 X от матери. Тем не менее, при других изменениях половых хромосом нарушений психики, характерных для аутизма, выявлено не было [46]. Это указывает на возможность наличия участков хромосомы X, связанных со способностями к общению, вариации которых приводят к расстройствам аутистического спектра.

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

### Хромосомный мозаицизм

Показано, что в некоторых случаях межклеточные геномные вариации, проявляющиеся в виде хромосомного мозаицизма, могут быть фактором риска аутизма [30, 49, 50]. Установлена также значимая роль хромосомного мозаицизма при различных патологических состояниях, на ранних этапах развития центральной

Таблица 1

Возможные хромосомные аномалии у детей с аутизмом

Геномные вариации	Частота	Хромосомы (участки хромосом)	Ключевые ссылки
Межиндивидуальные геномные вариации			
CNV	10 %	2p; 2q; 3p; 6p; 7p; 10q; 13q; 15q; 16p и 20p	[47]
CNV	Приблизительно 7 %	Практически все хромосомы, но с разной частотой	[32]
CNV	Всего — 18,2 % , 7 % — патогенные	Практически все хромосомы, но с разной частотой	[21]
Микроделеции и микродупликации	—	16p13.1	[16]
Дупликации	—	7q11.23 (участок, связанный с синдромом Вильямса)	[44]
Микроделеции и микродупликации	0,6 % (del) ~ 1 % (del+dup)	16p11.2	[41]
Микродупликации	0,5–3 %	15q11.2q13	[48]
Субмикроскопические хромосомные аномалии	11,6 %	2p; 2q; 3p; 3q; 5q; 7p; 7q; 8q; 10p; 11p; 12p; 13q; 14q; 15q; 16p; 16q; 17p; 18q; 19q; 20p; 20q; 21q; 22q и Xp	[39]
Структурные хромосомные аномалии	2–5 %	Практически все хромосомы, но с разной частотой	[21, 35]
Межклеточные (соматические) геномные вариации			
Мозаичные структурные хромосомные аномалии	Описания единичных случаев	3q, 4p, 12p и 20p, реже — другие участки	[28, 29, 49, 50]
Ломкие сайты хромосом	Описания единичных случаев	1–5; 7; 9–11; 16 и X	[20]

нервной системы и при старении [26, 30, 36, 50]. Хромосомный мозаицизм не так уж редок у плодов человека, достигая в спонтанных абортусах 25 % [38]. Недавно было обнаружено, что соматический хромосомный мозаицизм присущ развивающемуся головному мозгу человека в эмбриональном развитии. Можно предположить, что ограниченный определенной тканью мозаицизм — причина дисфункции этой ткани, поэтому при поиске роли хромосомного мозаицизма в патологии следует напрямую изучать ткани, подвергшиеся патологическим изменениям [15, 23, 36]. 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 — возмож-

ный генетический механизм, лежащий в основе различных заболеваний человека. Так из 120 обследованных детей с аутизмом хромосомный мозаицизм с участием аутосом и гоносом был обнаружен у 19 из них, причём 10 из них были мальчики с небольшим аномальным клоном клеток — кариотип 47, XXУ / 46, ХУ [50]. Примеры хромосомного мозаицизма представлены на рис. 1.

Всё сказанное позволяет предположить, что значительное число случаев аутизма может быть связано с низкопроцентным хромосомным мозаицизмом, который обычно невозможно выявить при цитогенетическом анализе. Молекулярно-цитогенетические технологии (метод интерфазной FISH — fluorescence in situ hybridization) позволяет эффективно решить эту задачу [1, 8, 14, 26, 30, 34, 49, 50].

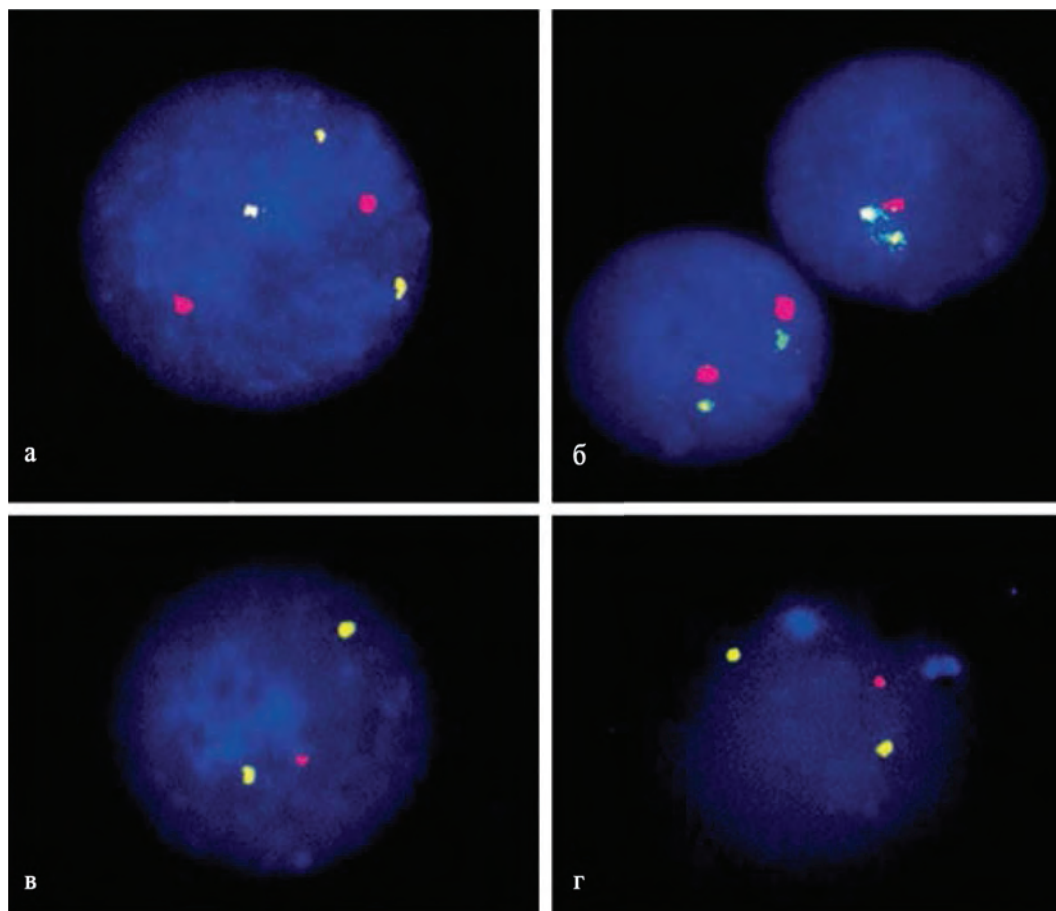


Рис. 1. FISH-анализ хромосомного низкопроцентного мозаицизма у детей с аутистическими расстройствами [50]: а — ядро лимфоцита с мозаичной трисомией по хромосоме 15 (три светлых сигнала) и дисомией по хромосоме 17 (два красных сигнала); б слева — ядро лимфоцита с моносомией по хромосоме 18 (один красный сигнал) и дисомией по хромосоме 18 (два светлых сигнала), справа — ядро лимфоцита с дисомией по хромосоме 18 (один красный сигнал) и дисомией по хромосоме 18 (два светлых сигнала); в, г — ядра лимфоцитов с дисомией по хромосоме X (два светлых сигнала) и одной хромосомой Y (красный сигнал) у ребенка с мозаичной формой синдрома Клайнфельтера и аутизмом

## Полиморфизм гетерохроматиновых участков хромосом

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, 8, 34, 49]. Среди генетических факторов, определяющих патогенез аутизма, отмечают ряд неспецифических хромосомных аномалий, повышенную частоту варибельности гетерохроматиновых районов хромосом по сравнению с общей популяцией, особенно 1рqh-, 9qh+, 16qh-, что может свидетельствовать в пользу эффекта положения генов [9, 10, 25]. Так, в наших исследованиях [1, 8, 34, 49] 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 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> edition), тяжесть симптомов оценивали количественно по шкале CARS (Childhood Autism Rating Scale). Проводились С-окрашивание и количественная флуоресцентная гибридизация *in situ* (Q-FISH). 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 [4]. У матерей вариации обнаружены в 50 % случаев. Таким образом, показано трехкратное 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 центральной нервной системы, 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 варибельными участками структурного гетерохроматина.

В целом, хромосомные аномалии при аутизме удается выявить в 10–14 % случаев, а гетероморфизм хромосом (хромосомные варианты) — в приблизительно 50 % у детей, а также их матерей [1, 8, 30, 34, 49]. Однако в большинстве описанных случаев эпидемиологические данные по хромосомным аномалиям и вариантам при аутизме отсутствуют.

## Гены, вовлеченные в этиологию и патогенез аутизма

По-видимому, 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 [6, 13, 19].

Многочисленные исследования были проведены с целью выявления генов-кандидатов аутизма путем детального анализа генного состава участков с хромосомными нарушениями [24]. 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 [42]. Дупликации чаще всего образуются *de novo* в виде добавочной изодиплоидической

15q хромосоми, но в некоторых случаях являются результатом сегрегации материнской транслокации в семье. Вероятно, эти дубликации образуются за счет особого поведения последовательностей ДНК этих хромосомных участков в мейозе. Следует подчеркнуть, что интерстициальные дубликации 15q11.2-q13 материнского происхождения представляют собой частую причину аутизма. Фенотип в таких случаях коррелирует с числом копий ДНК в участке 15q. Дубликация 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. Дубликация отцовского происхождения имеет незначительный эффект на фенотип, указывая на геномный импринтинг в этом регионе [48].

Несмотря на большое количество исследований возможных генетических механизмов аутизма, в настоящее время известно всего несколько генов, мутации в которых строго ассоциированы с аутистическими

расстройствами. Среди них патогенные мутации, связанные с генами нейрוליгинов, нейрексина и *SHANK3*, влияющие на синаптическую адгезию и синаптический гомеостаз. Однако эти мутации выявляются лишь в отдельных случаях, а на их долю приходится менее 1 % случаев расстройств аутистического спектра.

B. S. Abrahams и D. H. Geschwind (2008) на основе анализа многочисленных исследований приводят в своей статье обобщенную таблицу генов-кандидатов, имеющих отношение к расстройствам аутистического спектра [12]. 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 аутистическим расстройствам

Ген	Синдром (мутация)	Воспроизводимость ассоциаций	Анализ вариаций ДНК	Модель на мышах	Другие сведения	Суммарный показатель
<b>Перспективные</b>						
<i>AVPR1A</i>	0	0	0	1	0	1
<i>DISC1</i>	0	0	0	1	0	1
<i>ITGB3</i>	0	1	0	0	0	1
<i>AHI1</i>	2	0	0	0	0	2
<i>EN2</i>	0	1	0	1	0	2
<i>GRIK2</i>	0	1	0	0	1; гомозиготные мутации дают несиндромальную умственную отсталость	2
<i>NRXN1</i>	2	0	0	0	0	2
<i>SLC25A12</i>	0	1	0	0	1; связь с аксонами, экспрессия в головном мозге при аутистическом расстройстве нарушена	2
<b>Вероятные</b>						
<i>CACNA1C</i>	2	0	1	0	0	3
<i>CNTNAP2</i>	2	1	0	0	0	3
<i>MET</i>	0	1	1	0	1; экспрессия в головном мозге при заболевании снижена по сравнению с контрольной группой	3

Продолжение табл. 2

Ген	Синдром (мутация)	Воспроизводимость ассоциаций	Анализ вариаций ДНК	Модель на мышах	Другие сведения	Суммарный показатель
<i>OXTR</i>	0	1	0	1	1; экспрессия в крови при заболевании снижена по сравнению с контрольной группой	3
<i>SHANK3</i>	2	0	0	0	1; модулирует глутамат-зависимую переконфигурацию дендритных шипиков	3
<i>SLC6A4</i>	0	1	1	0	1; клинический эффект от ингибиторов, вариации связаны с объемом серого вещества	3
<i>CADPS2</i>	2	0	1	1	0	4
<i>DHCR7</i>	2	0	1	0	1; гипохолестеринемия у части исследуемых лиц	4
<i>FMR1</i>	2	0	1	1	0	4
<i>NLGN3</i>	2	0	1	1	0	4
<i>NLGN4X</i>	2	0	1	1	0	4
<i>PTEN</i>	2	0	0	1	1; мутации приводят к аномалиям в структуре и функционировании синапсов	4
<i>TSC2</i>	2	0	1	0	1; регулирует морфологию дендритов и функционирование глутаматергических синапсов	4
<i>GABRB3</i>	2	1	0	1	1; при первазивных расстройствах развития экспрессия нарушена	5
<i>MECP2</i>	2	0	1	1	1; дефект <i>MECP2</i> вызывает редукцию экспрессии <i>UBE3A</i> и <i>GABRB3</i>	5
<i>TSC1</i>	2	0	1	1	1; регулирует морфологию дендритов и функционирование глутаматергических синапсов	5
<i>UBE3A</i>	2	0	1	1	1; при первазивных расстройствах развития экспрессия нарушена	5
<i>RELN</i>	2	1	1	1	1; уровни в головном мозге снижены при заболевании по сравнению с контрольной группой	6

Средний балл по списку и стандартное отклонение составляют, соответственно, 3,3 и 1,4

Генам, ассоциированным с синдромами, связанными с аутистическими расстройствами или, точнее, с расстройствами аутистического спектра, авторы присвоили по 2 балла, тогда как с другими признаками — по 1 баллу. Для качественной оценки потенциала модели

на мышах требовалось наличие 2 из 3 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 отправной 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).

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*, *PI4KA*, *NPTX1*, *STCH*, *NRIP1* и *CXAR* [6].

Предпринимаются 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, о чем 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*,

Таблица 3

Перечень и описание локусов, вовлеченных в этиологию расстройств аутистического спектра

№*	Характеристика	Локализация	№*	Характеристика	Локализация	№*	Характеристика	Локализация
1.1	Делеция	1p36	7.4	<i>RELN</i>	7q22	15.3	Дупликация	15q11–15q13
1.2	Ассоциация	1q21–1q23	7.5	<i>MET</i>	7q31	15.4	Ассоциация	15q22–15q26
1.3	<i>DISC1</i>	1q42	7.6	Делеция	7q31	16.1	<i>TSC2</i>	16p13
2.1	<i>NRXN1</i>	2p16	7.7	Ассоциация	7q32–7q34	16.2	Делеция	16p11
2.2	Делеция	2q24	7.8	<i>CADPS2</i>	7q31	16.3	Дупликация	16p11
2.3	Ассоциация	2q24–2q31	7.9	Ассоциация	7q34–7q36	16.4	Делеция	16q21
2.4	<i>SLC25A12</i>	2q24	7.10	<i>CNTNAP2</i>	7q35–7q36	17.1	Делеция	17p12
2.5	Делеция	2q37	7.11	<i>EN2</i>	7q36	17.2	Дупликация	17p12
3.1	<i>OXTR</i>	3p25	8.1	Дупликация	8p23	17.3	<i>SLC6A4</i>	17q11
3.2	Делеция	3p14	9.1	Ассоциация	9p24	17.4	Ассоциация	17q11–17q21
3.3	Дупликация	3p14	9.2	Делеция	9q12	17.5	<i>ITGB3</i>	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	<i>TSC1</i>	9q34	20.2	Делеция	20p13
4.1	Делеция	4q21	10.1	<i>PTEN</i>	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	<i>SHANK3</i>	22q13
5.1	Ассоциация	5p15	11.2	<i>DHCR7</i>	11q13	X.1	<i>NLGN4X</i>	Xp22
5.2	Ассоциация	5p13–5q11	11.3	Ассоциация	11q13–11q14	X.2	<i>NLGN3</i>	Xq13
5.3	Ассоциация	5q12	12.1	<i>CACNA1C</i>	12p13	X.3	Ассоциация	Xq21–Xq25
6.1	<i>GRIK2</i>	6q21	12.2	<i>AVPR1A</i>	12q14–12q15	X.4	Дупликация	Xq24
6.2	<i>ANKK1</i>	6q23	13.1	Дупликация	13q14	X.5	<i>FMR1</i>	Xq27
7.1	Делеция	7p21	14.1	Ассоциация	14q23	X.6	<i>MECP2</i>	Xq28
7.2	Делеция	7q11	15.1	<i>UBE3A</i>	15q11			
7.3	Ассоциация	7q22–7q32	15.2	<i>GABRB3</i>	15q12			

Примечание. \* — №: первая цифра — номер хромосомы; вторая — порядковый номер нарушения в данной хромосоме



среди которых наибольший вклад в развитие заболевания вносят следующие гены: *KATNAL2*, функция которого не известна; *SCN2A*, который кодирует белок нейронов головного мозга, формирующий натриевые ионные каналы; *CHD8*, участвующий в регуляции транскрипции генов и модификации. Для верификации полученных результатов были проведены дополнительные исследования тысячи больных аутизмом и такого же числа здоровых людей. В результате были получены убедительные доказательства, подтверждающие ассоциацию двух генов-кандидатов (*KATNAL2* и *CHD8*) с предрасположенностью к аутизму. Однако в совокупности эти гены связаны с менее чем 1 % генетического риска развития аутизма [40].

### 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 высоко разрешающие технологии сканирования генома методом серийной сравнительной геномной гибридизации (array comparative genomic hybridisation, array CGH), позволила определить наличие ассоциаций между специфическими микроделециями/микродупликациями аутизмом [21, 32, 39, 47]. Примеры использования технологии молекулярного кариотипирования (array CGH) представлены на рис. 2.

В последние годы показано, что до 10 % спорадических и 2 % семейных случаев расстройств аутистического спектра связаны с микроскопическими или субмикроскопическими хромосомными aberrациями типа CNVs, возникающими *de novo* (спорадически) [47]. Некоторые CNVs встречаются часто и в определенных участках хромосом 15 (дупликации q11–13), 16 (дупликации и делеции p11) и 22 (делеции q11–13); каждая из таких геномных перестроек встречается с частотой примерно 0,5–1 % [48]. Именно увеличение с возрастом риска возникновения CNVs в половых клетках, вероятно, обуславливает некото-

рое повышение вероятности рождения ребенка с аутизмом при увеличении возраста родителей (прежде всего, отцов). Полногеномное исследование CNVs с использованием 550 000 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*) [17].

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 варьирует. Делеции и дупликации могут как наследоваться, так и возникать спорадически [41, 43]. Кроме того, некоторыми авторами было показано, что здоровые родители и другие члены семьи могут быть носителями обнаруженных у пробанда CNVs. Во-вторых, фенотипические последствия микроделций 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 [19, 25]. 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. Полученные данные поддерживают так называемую гипотезу «второго удара» (наличие второй, определяющей мутации), объясняющую этиологию несиндромальных нарушений развития головного мозга, включающих аутизм, умственную отсталость, нейропсихические заболевания, судороги, эпилепсию [28]. Так, A. Itsara с соавторами при изучении семей с несколькими больными аутизмом обнаружили, что пациенты обладали большим количеством CNVs, чем их здоровые сибсы, и выдвинули предположение о том, что увеличение числа CNVs повышает риск развития аутизма [23]. С другой стороны,

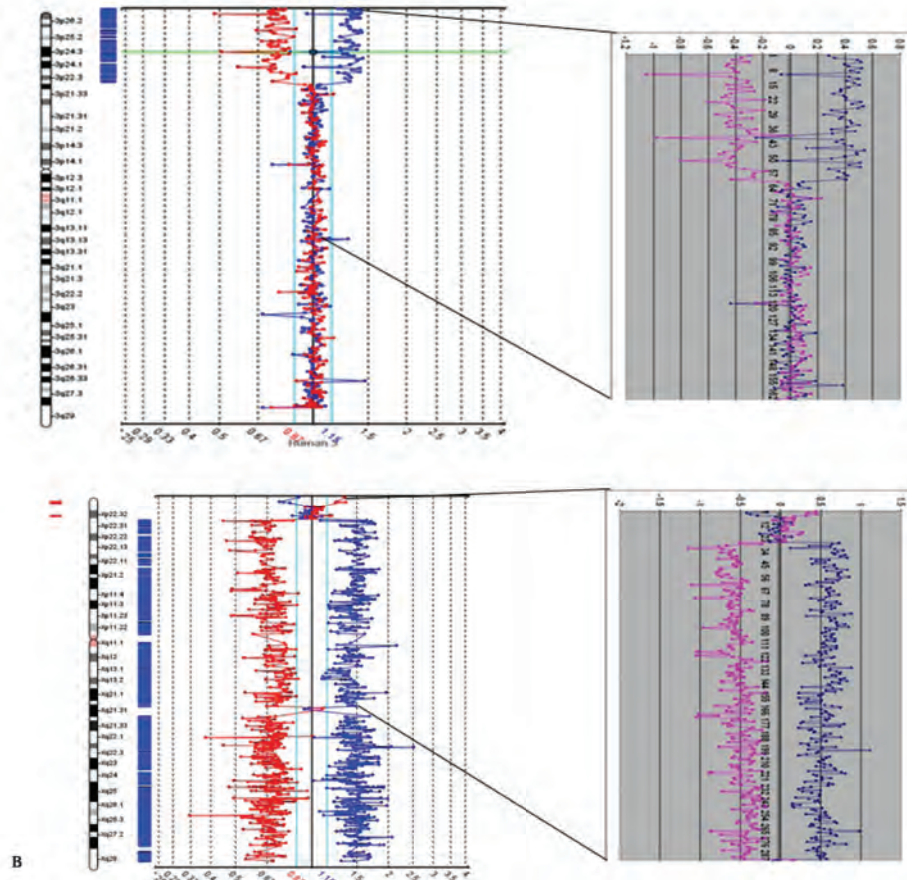
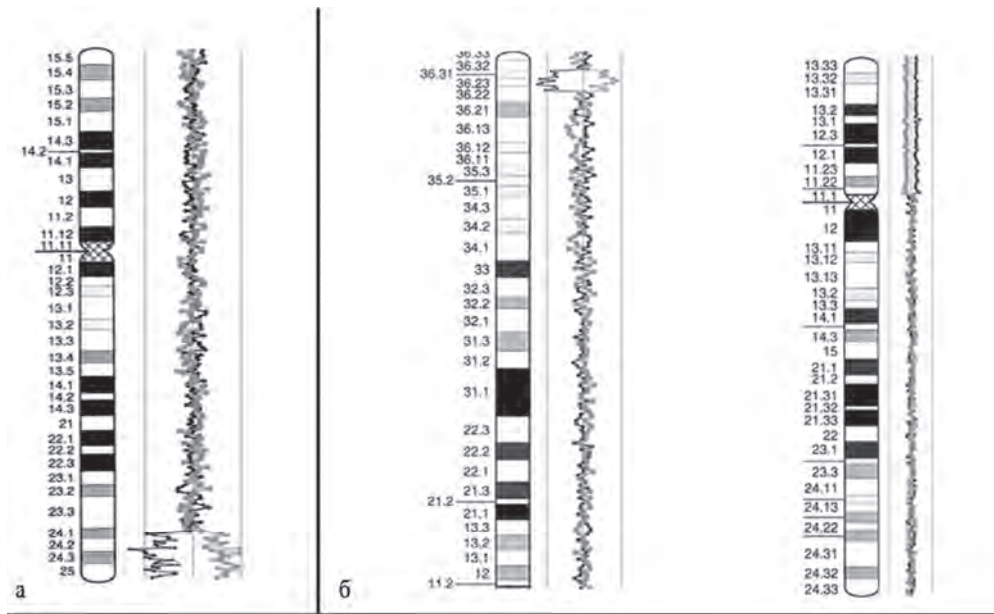


Рис. 2. Примеры исследования хромосомных микроперестроек с помощью серийной CGH на ДНК-микрочипах (молекулярное каротиширование) у детей с аутизмом [3, 5]: а — анализ случая кольцевой хромосомы 11 методом серийной CGH: делеция 11q24.1->11qter от 121411392-го нуклеотида хромосомы 11 до терминального (теломерного) участка — примерно 13,5 млн пар нуклеотидов; б — анализ случая сочетанной хромосомной аномалии: делеция 1p36.32->1p36.22, составляющая примерно 4,44 млн пар нуклеотидов, от 4932799-го до 9373344-го нуклеотида хромосомы 1 (на рисунке изображен анализ только короткого плеча хромосомы 1 — 179 проб), и увеличение на 20–30 % количества ДНК всего короткого плеча хромосомы 12 (примерно 33,5 млн пар нуклеотидов); в — анализ случая несбалансированной транслокации t(X;3): субтеломерная дупликация 3pter->3p22.3, составляющая примерно 36,5 млн пар нуклеотидов, до 36550871-го нуклеотида хромосомы 3 и делеция Xpter->Xp22.33, составляющая примерно 9,7 млн пар нуклеотидов, до 9726574-го нуклеотида хромосомы X

наблюдения S. Girirajan с соавторами показали, что дети с задержкой развития более склонны к наличию как унаследованных делеций участка 16p12, так и дополнительных спорадических CNVs [28]. Эти данные говорят в пользу гипотезы, предполагающей, что наличие CNVs в 16p12 само по себе ведет к предрасположенности заболевания, 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 отмечаются 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 сцепления с аутизмом. Тем не менее, серия работ, использующих высокоразрешающие технологии сканирования генома, позволила определить наличие ассоциаций между специфическими CNVs и аутизмом [21, 32, 47]. 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 высоко-разрешающих 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 структуры геномной ДНК. Интересные результаты были получены группой ученых при исследовании эпигенетических феноменов — особенностей инактивации и репликации хромосомы X в группе девочек с аутистическими расстройствами при синдроме Ретта (RTT) и их матерей [11]. В результате было выявлено, что одной из особенностей RTT является эпигенетический феномен

неравной инактивации хромосомы X. При этом инактивацию хромосомы X определяет мутация гена, кодирующего белок MeCP2, который, по-видимому, участвует в регуляции транскрипции генов хромосомы X. Были также выявлены и случаи RTT без мутаций гена *MECP2*. По мнению авторов, они могут быть обусловлены эпигенетическими нарушениями, связанными с инактивацией хромосомы X, а также с аномальной экспрессией гена *MECP2*. Исследователи также полагают, что эпигенетические нарушения в последовательности репликации генов хромосомы X являются следствием генетических аномалий, приводящих к RTT.

В ряде других исследований обсуждается роль окситоциновых рецепторов (*OXTR*) в развитии аутизма [27]. 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 *OXTR* 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). 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. Тем не менее, остается не выясненным, каким образом нарушения регуляции генома вносят вклад в этиологию аутизма [46].

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 развитии аутизма, открывает перспективы для разработки новых методов лечения этой патологии [46]. 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 [11, 24, 46]. Исключением из этого являются исследования инактивации хромосомы X у детей с РТТ.

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 («реактомные / интерактомные») данные для определения не генов-кандидатов, а каскадов процессов-мишеней или генных (геномных) сетей, нарушения в которых вызывают предрасположенность к этому заболеванию [6, 13, 19]. В дополнение к этому следует отметить, что многие частые формы вариаций генома (хромосомный гетероморфизм и численные хромосомные аномалии, включая мозаицизм) при аутизме недостаточно исследованы. Серийная CGH (array CGH) 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, 4, 11]. При умственной отсталости с аутистическими расстройствами (наиболее частые формы нарушения психики у детей) применение молекулярно-цитогенетической диагностики позволило показать, что 20–40 % случаев связаны с нарушениями генома, проявляющимися на хромосомном (микроскопическом и субмикроскопическом) уровне [6, 7]. Выявленные в работе вариации числа копий представляют собой делеции или дупликации какого-либо участка ДНК. Как было уже отмечено, размер их варьирует 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 [15].

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 высококорреляционных 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 тяжелого 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. Медицинская цитогенетика / С. Г. Ворсанова, Ю. Б. Юров, В. Н. Чернышов. — М., 2006. — 300 с.
2. Генетические аспекты психологических и поведенческих нарушений у детей с аутистическими расстройствами и трудностями в обучении: диагностика геномных и хромосомных нарушений с использованием ДНК-микрочипов [Электронный ресурс] / И. Ю. Юров, С. Г. Ворсанова, О. С. Куринная [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2012. — № 3. — Режим доступа к журн.: [www.science-education.ru/103-6449](http://www.science-education.ru/103-6449).
3. Геномные аномалии у детей с умственной отсталостью и аутизмом: использование технологии сравнительной геномной гибридизации на хромосомах *in situ* (HRCGH) и молекулярного кариотипирования на ДНК-микроматрицах (ARRAY CGH) / [С. Г. Ворсанова, И. Ю. Юров, О. С. Куринная и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2013. — № 8. — с. 46–49.
4. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: клинико-биологические аспекты / С. Г. Ворсанова, И. Ю. Юров, И. В. Соловьев, Ю. Б. Юров. — М.: Медпрактика, 2008. — 300 с.
5. Диагностика геномных нарушений у детей с умственной отсталостью и аутизмом с помощью серийной сравнительной геномной гибридизации (array CGH и HRCGH) / И. Ю. Юров, С. Г. Ворсанова, О. С. Куринная [и др.] // Клиническая генетика и перинатальная диагностика. — 2012. — № 1 — С. 50–54.
6. Диагностика сложных случаев геномных заболеваний и хромосомных аномалий у детей с использованием серийной сравнительной геномной гибридизации (array CGH): необходимость использования новейших методов молекулярной диагностики. Сложные диагностические случаи в практике детского врача / И. Ю. Юров, С. Г. Ворсанова, В. Ю. Воинова [и др.] // [Под ред. А. Д. Царегородцева, В. В. Двина]. — М.: Пресс-Арт, 2010. — С. 116–132.
7. Нестабильность генома головного мозга: этиология, патогенез и новые биологические маркеры психических болезней / А. С. Тиганов, Ю. Б. Юров, С. Г. Ворсанова, И. Ю. Юров // Вестник РАМН. — 2012. — № 9: — С. 45–53.
8. Цитогенетические, молекулярно-цитогенетические и клинико-генеалогические исследования матерей детей с аутизмом: поиск семейных генетических маркеров аутистических расстройств / [С. Г. Ворсанова, В. Ю. Воинова, И. Ю. Юров и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2009. — № 6. — С. 54–64.
9. Юров И. Ю. Молекулярная нейрцитогенетика: нестабильность генома в мозге при психических заболеваниях / И. Ю. Юров, С. Г. Ворсанова, Ю. Б. Юров // Психиатрия. — 2007. — № 4. — С. 36–43.
10. Юров Ю. Б. Молекулярно-цитогенетические исследования хромосомных аномалий и нарушений при нервно-психических заболеваниях: поиск биологических маркеров для диагностики / И. Ю. Юров, С. Г. Ворсанова // Вестник РАМН. — 2001. — № 7. — С. 26–31.
11. Юров И. Ю. Умственная отсталость, сцепленная с ломкой хромосомой X, эпигенетические феномены и аутизм / И. Ю. Юров, С. Г. Ворсанова, Ю. Б. Юров // Психиатрия. — 2005. — № 1. — С. 55–65.
12. Abrahams B. S. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology / B. S. Abrahams, D. H. Geschwind // Nat. Rev. Genet. — 2008. — Vol. 9, N 5. — P. 341–355.
13. A de novo 1p34.2 microdeletion identifies the synaptic vesicle gene RIMS3 as a candidate for autism / R. A. Kumar, J. Sudi, T. D. Babatz [et al.] // J. Med. Genet. — 2010. — Vol. 47, N 2. — P. 81–90.
14. Aneuploidy and confined chromosomal mosaicism in the developing human brain / Y. B. Yurov, I. Y. Iourov, S. G. Vorsanova [et al.] // PLoS One. — 2007. — Vol. 2, N 6. — P. 558.
15. Array CGH detection of genomic/chromosomal rearrangements in children with mental retardation and congenital malformations: the first Russian experience / I. Y. Iourov, S. G. Vorsanova, O. S. Kurinnaia [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. — 2011. — Vol. 19, N 2. — P. 135.
16. Array CGH identifies reciprocal 16p13.1 duplications and deletions that predispose to autism and/or mental retardation / R. Ullmann, G. Turner, M. Kirchhoff [et al.] // Hum. Mutat. — 2007. — Vol. 28, N 7. — P. 674–682.
17. Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitin and neuronal genes / J. T. Glessner, K. Wang, G. Cai [et al.] // Nature. — 2009. — Vol. 459, N 7246. — P. 569–573.
18. Autistic disorder associated with a paternally derived unbalanced translocation leading to duplication of chromosome 15pter-q13.2: a case report / D. J. Wu, N. J. Wang, J. Driscoll [et al.] // Mol. Cytogenet. — 2009. — N 2. — P. 27.
19. Bill B. R. Genetic advances in autism: heterogeneity and convergence on shared pathways / B. R. Bill, D. H. Geschwind // Curr. Opin. Genet. Dev. — 2009. — Vol. 19, N 3. — P. 271–278.
20. Chromosomal fragility in behavioral disorder / I. Arrieta, T. Núñez, B. Martínez [et al.] // Behav. Genet. — 2002. — Vol. 32, N 6. — P. 397–412.
21. Clinical genetic testing for patients with autism spectrum disorders / Y. Shen, K. A. Dies, I. A. Holm [et al.] // Pediatrics. — 2010. — Vol. 125, N 4. — P. 727–735.
22. 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) / S. G. Vorsanova, Y. B. Yurov, V. Y. Ulas [et al.] // Brain. Dev. — 2001. — Vol. 23, Suppl. 1. — P. 196–201.
23. De novo rates and selection of large copy number variation / A. Itsara, V. Wu, J. D. Smith [et al.] // Genome Res. — 2010. — Vol. 20, N 11. — P. 1469–1481.
24. Freitag C. M. The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature / C. M. Freitag // Mol. Psychiatry. — 2007. — Vol. 12, N 1. — P. 2–22.
25. Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism / S. G. Gregory, J. J. Connelly, A. J. Towers [et al.] // BMC Medicine. — 2009. — Vol. 7. — P. 62.
26. Girirajan S. Phenotypic variability and genetic susceptibility to genomic disorders / S. Girirajan, E. E. Eichler // Hum. Mol. Genet. — 2010. — Vol. 19, R 2. — P. 176–187.
27. Hughes J. R. A review of recent reports on autism: 1000 studies published in 2007 / J. R. Hughes // Epilepsy Behav. — 2008. — Vol. 13, N 3. — P. 425–437.
28. Iourov I. Y. Chromosomal variation in mammalian neuronal cells: known facts and attractive hypotheses / I. Y. Iourov, S. G. Vorsanova, Y. B. Yurov // Int. Rev. Cytol. — 2006. — Vol. 249. — P. 143–191.
29. Iourov I. Y. Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases / I. Y. Iourov, S. G. Vorsanova, Y. B. Yurov // Curr. Genomics. — 2008. — Vol. 7, N 9. — P. 452–465.
30. Iourov I. Y. Somatic genome variations in health and disease / I. Y. Iourov, S. G. Vorsanova, Y. B. Yurov // Curr. Genomics. — 2010. — Vol. 11, N 6. — P. 387–396.
31. Levy S. E. Autism / S. E. Levy, D. S. Mandell, R. T. Schultz // Lancet. — 2009. — Vol. 9701, N 374. — P. 1627–1638.
32. Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements / P. Szatmari, A. D. Paterson, L. Zwaigenbaum [et al.] // Nat. Genet. — 2007. — Vol. 39, N 3. — P. 319–328.
33. Mefford H. C. Genomics, intellectual disability and autism / H. C. Mefford, M. L. Batshaw, E. P. Hoffman // N. Engl. J. Med. — 2012. — Vol. 366, N 8. — P.733–743.
34. Molecular cytogenetic diagnosis and somatic genome variations / S. G. Vorsanova, Y. B. Yurov, I. V. Soloviev, I. Y. Iourov // Curr. Genomics. — 2010. — Vol. 11, N 6. — P.440–446.

35. Molecular cytogenetics of autism / J. Xu, L. Zwaigenbaum, P. Szatmari, S. W. Scherer // *Curr. Genomics*. — 2004. — Vol. 5, N 4. — P. 347–364.
36. Multicolor fluorescent in situ hybridization on post-mortem brain in schizophrenia as an approach for identification of low-level chromosomal aneuploidy in neuropsychiatric diseases / Y. B. Yurov, V. M. Vostrikov, S. G. Vorsanova [et al.] // *Brain. Dev.* — 2001. — Vol. 23, Suppl. 1. — P. 186–190.
37. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy and congenital anomalies / I. Y. Iourov, S. G. Vorsanova, O. S. Kurinnaia [et al.] // *Mol. Cytogenet.* — 2012. — Vol. 5, N 1. — P. 46.
38. Non-disjunction of chromosome 21, aliphoid DNA variation, and sociogenetic features of Down syndrome / S. G. Vorsanova, I. Y. Iourov, A. K. Beresheva [et al.] // *Tsitol. Genet.* — 2005. — Vol. 39, N 6. — P. 30–36.
39. Novel submicroscopic chromosomal abnormalities detected in autism / S. L. Christian, C. W. Brune, J. Sudi [et al.] // *Biol. Psychiatry*. — 2008. — Vol. 63, N 12. — P. 1111–1117.
40. Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders / M. N. Benjamin, K. Yan, L. Li [et al.] // *Nature*. — 2012. — Vol. 485, N 7397. — P. 242–245.
41. Phenotypic spectrum associated with de novo and inherited deletions and duplications at 16p11.2 in individuals ascertained for diagnosis of autism spectrum disorder / B. A. Fernandez, W. Roberts, B. Chung [et al.] // *J. Med. Genet.* — 2010. — Vol. 47, N 3. — P. 195–203.
42. Rapin I. Autism: definition, neurobiology, screening, diagnosis / I. Rapin, R. F. Tuchman // *Pediatr. Clin. North Am.* — 2008. — Vol. 55, N 5. — P. 1129–1146.
43. 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 / F. D. Hanes, A. J. Sharp, H. C. Mefford [et al.] // *J. Med. Genet.* — 2009. — Vol. 46, N 4. — P. 223–232.
44. Speech delay and autism spectrum behaviors are frequently associated with duplication of 7q11.23 Williams-Beuren syndrome region / J. S. Berg, N. Brunetti-Pierri, S. U. Peters [et al.] // *Genet. Med.* — 2007. — Vol. 9, N 7. — P. 427–441.
45. Schaefer G. B. Genetics evaluation for the etiologic diagnosis of autism spectrum disorders / G. B. Schaefer, N. J. Mendelsohn // *Genet. Med.* — 2008. — Vol. 10, N 1. — P. 4–12.
46. Schanen N. C. Epigenetics of autism spectrum disorders / N. C. Schanen // *Hum. Mol. Genet.* — 2006. — Vol. 15, Suppl. 2. — P. 138–150.
47. Strong association of de novo copy number mutations with autism / J. Sebat, B. Lakshmi, D. Malhotra [et al.] // *Science*. — 2007. — Vol. 316, N 5823. — P. 445–449.
48. The comorbidity of autism with the genomic disorders of chromosome 15q11.2-q13 / A. Hogart, D. Wu, J. M. LaSalle, N. C. Schanen // *Neurobiol. Dis.* — 2010. — Vol. 38, N 2. — P. 181–191.
49. Variability in the heterochromatin regions of the chromosomes and chromosomal anomalies in children with autism: identification of genetic markers of autistic spectrum disorders / S. G. Vorsanova, I. Y. Yurov, I. A. Demidova [et al.] // *Neurosci. Behav. Physiol.* — 2007. — Vol. 37, N 6. — P. 553–558.
50. Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy / Y. B. Yurov, S. G. Vorsanova, I. Y. Iourov [et al.] // *J. Med. Genet.* — 2007. — Vol. 44, N 8. — P. 521–525.
51. Variation in GABA-A subunit gene copy number in an autistic patient with mosaic 4 p duplication (p12p16) / H. Kakinuma, M. Ozaki, H. Sato, H. Takahashi // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* — 2008. — Vol. 147B, N 6. — P. 973–975.

## Резюме

## Summary

**Молекулярная генетика и геномика аутизма: научно-практические аспекты**

*С. Г. Ворсанова,  
Ю. Б. Юров,  
И. А. Демидова,  
И. Ю. Юров*

Аутизм представляет собой наиболее распространенное психическое заболевание у детей, частота встречаемости которого варьирует 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 полученные современными постгеномными, молекулярно-цитогенетическими и биоинформатическими технологиями результаты исследования детей с идиопатическим аутизмом и умственной отсталостью. Показана роль генных мутаций, микроаномалий и вариаций генома, хромосомных нарушений и мозаицизма, а также полиморфизма гетерохроматиновых районов хромосом в этиологии аутизма. Основываясь на собственных экспериментальных и литературных данных, авторы обсуждают возможные гипотезы патогенетических механизмов и этиологии аутистических расстройств.

**Ключевые слова:** аутизм, умственная отсталость, молекулярное карiotипирование, сравнительная геномная гибридизация, вариации генома, геномные аномалии, хромосомные микроаберации.

**Molecular genetics and genomics of autism: scientific and practical issues**

*S. G. Vorsanova,  
Y. B. Yurov,  
I. A. Demidova,  
I. Y. Iourov*

Autism is the most common mental disease in children; its incidence rate varies from 1:80 to 1:150. Main signs of this mental disorder are significant deviations in the socialization, communication domains and presence of unusual repetitive patterns of behaviour. Cognitive retardation, epileptiform manifestations, microabnormalities and development defects are observed in autism. The article presents results of studies in children with idiopathic autism and cognitive retardation obtained from using modern post genomic, molecular cytogenetic and bioinformatics techniques. The role of gene mutations, microabnormalities and genome variations, chromosome disorders and mosaicism, as well as heterochromatin polymorphism in the autism aetiology is demonstrated. Based on the own experimental and literature data, the authors discuss possible hypotheses for pathogenetic mechanisms and aetiology of autism disorders.

**Key words:** autism, cognitive retardation, molecular karyotyping, comparative genomic hybridization, genome variation, genomic abnormalities, chromosomal microaberrations.

**Молекулярна генетика і геноміка аутизму: науково-практичні аспекти**

*С. Г. Ворсанова,  
Ю. Б. Юров,  
І. А. Демидова,  
І. Ю. Юров*

Аутизм являє собою найбільш поширене психічне захворювання у дітей, частота якого варіює від 1:80 до 1:150. Основними ознаками цієї форми порушення психіки є значні відхилення у сферах соціалізації, комунікації та наявність незвичайних повторюваних елементів поведінки. При аутизмі спостерігаються розумова відсталість, епілептиформні прояви, мікроаномалії та вади розвитку. У статті представлені отримані сучасними постгеномними, молекулярно-цитогенетичними та біоінформаційними технологіями результати дослідження дітей з ідіопатичним аутизмом і розумовою відсталістю. Показано роль генних мутацій, мікроаномалій і варіацій генома, хромосомних порушень і мозаїцизму, а також поліморфізму гетерохроматинових районів хромосом в етіології аутизму. Грунтуючись на власних експериментальних та літературних даних, автори обговорюють можливі гіпотези патогенетичних механізмів і етіології аутистичних розладів.

**Ключові слова:** аутизм, розумова відсталість, молекулярне каріотипування, порівняльна геномна гібридизація, варіації геному, геномні аномалії, хромосомні мікроаберації.