

ГЕНОМНЫЕ АНОМАЛИИ ПРИ АУТИЗМЕ: ПОИСК БИОМАРКЁРОВ С ПОМОЩЬЮ МОЛЕКУЛЯРНО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

Ворсанова С.Г.^{1,2,3}, Юров Ю.Б.^{1,2,3}, Куринная О.С.^{1,2,3}, Зеленова М.А.^{1,2,3},
Демидова И.А.^{1,2,3}, Юров И.Ю.^{1,2,4}

¹Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е.Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: svorsanova@mail.ru;

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, e-mail: y_yurov@yahoo.com;

³Московский городской психолого-педагогический университет, Москва, Россия, e-mail: svorsanova@mail.ru;

⁴Российская Медицинская Академия Последипломного Образования, Москва, Россия, e-mail: ivan.iourov@gmail.com

Аутизм представляет собой одно из наиболее распространённых психических заболеваний у детей. Частота аутизма значительно варьирует как в разных странах, так и по оценкам различных авторов, и составляет от 5 до 90 на 10000 детей и подростков. Аутизм часто сочетается с умственной отсталостью. В статье представлены результаты исследования геномных перестроек и хромосомных аномалий с помощью молекулярно-цитогенетических технологий для выявления специфических аномалий и биомаркёров при аутизме. С помощью цитогенетических методов и серийной сравнительной геномной гибридизации (аррау CGH) было исследовано 54 ребёнка с идиопатическим аутизмом, умственной отсталостью, МВНР и/или МАР. Хромосомные аномалии и различные геномные перестройки выявлены в 87% случаев, из которых мозаичные хромосомные аномалии встречались в 7,4%. На основе собственных и литературных данных, авторы обсуждают возможные патогенетические механизмы расстройств аутистического спектра, приходя к выводу о том, что серийная CGH является необходимой для корректного и эффективного исследования молекулярных основ идиопатического аутизма и поиска биомаркеров при нем. Отсутствие данной технологии в арсенале соответствующих научных и научно-практических учреждений, изучающих аутизм, в значительной степени снижает их диагностический потенциал.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, умственная отсталость, серийная сравнительная геномная гибридизация, геномные аномалии, биомаркеры.

GENOMIC ABNORMALITIES IN AUTISM: REVEALING BIOMARKERS USING MOLECULAR CYTOGENETIC TECHNIQUES

Vorsanova S.G.^{1,2,3}, Yurov Y.B.^{1,2,3}, Kurinnaia O.S.^{1,2,3}, Zelenova M.A.^{1,2,3},
Demidova I.A.^{1,2,3}, Iourov I.Y.^{1,2,4}

¹Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Y.E Veltishev at the Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health, Moscow, Russian Federation; e-mail: svorsanova@mail.ru;

²Mental Health Research Center, Moscow, Russian Federation; y_yurov@yahoo.com;

³Moscow State University of Psychology and Education, Moscow, Russian Federation; e-mail:svorsanova@mail.ru;

⁴Department of Medical Genetics, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health, Moscow, Russian Federation; e-mail:ivan.iourov@gmail.com

Autism represents one of the most common psychiatric disorders in children. The frequency of this condition varies dramatically among different countries and ranges from 5 to 90 per 10000 children and adolescents according to various authors. Autism is often associated with intellectual disability. The present article shows the results of the study on genomic and chromosomal rearrangements using molecular cytogenetic techniques in order to identify specific genomic abnormalities and biomarkers in autism. Using cytogenetic methods and comparative genomic hybridization (array CGH) we investigated 54 children with idiopathic autism, intellectual disability, congenital malformations or minor physical anomalies. Chromosomal abnormalities and various genomic rearrangements were detected in 87%, including 7,4% mosaic cases of chromosomal anomalies. On the ground of given data and literature analysis, the authors discuss the possible pathogenic mechanisms of autism spectrum disorders, coming to the conclusion that array CGH is considered necessary for correct and efficient studies of molecular basis in idiopathic autism and biomarker research. The absence of this technique among the research methods in scientific institutions studying autism can reduce their diagnostic potential to a great extent.

Keywords: autism spectrum disorders, intellectual disability, array CGH, genomic rearrangements, biomarkers

В настоящее время роль генетических факторов в этиологии психических болезней и нарушений психоречевого и психомоторного развития не вызывает сомнения. Изучение генетических аномалий у детей при различных заболеваниях центральной нервной системы, включая аутизм, является одной из актуальных задач для биологической психиатрии и клинической генетики. Среди обширного круга исследователей этой патологии в нашей стране и за рубежом господствует мнение о генетической природе большинства случаев аутистических расстройств как об основной причине аутизма [3-6,9,16,17,18]. Частота аутизма значительно варьирует как в разных странах, так и по оценкам различных авторов, и составляет от 5 до 90 на 10000 детей и подростков [1,20]. По данным Центра контроля и профилактики заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, 2012) [13] приводятся данные о более высокой частоте аутизма - 1:88.

Известно, что аномалии хромосом являются одной из причин наследственной патологии у детей, связанной с аутистическими расстройствами [3,10]. Следует отметить, что систематическое исследование специфических и неспецифических хромосомных аномалий и вариаций у детей с аутизмом является необходимым этапом в поиске биомаркёров этого заболевания. Хромосомные аномалии являются причиной генного дисбаланса, патологических процессов в клетках головного мозга, нарушения функциональной активности клеточного генома и эпигенетических изменений, связанных со многими аутистическими расстройствами [8,10,11].

Современные исследования, проводимые при помощи молекулярно-цитогенетических методов, направлены на выявление хромосомных микроаномалий у детей с аутизмом, и позволяют не только обнаружить численные и структурные микроаномалии хромосом (генома), но также и картировать гены психических болезней [10]. Среди современных методов исследования можно назвать флюоресцентную *in situ* гибридизацию (FISH) и сравнительную геномную гибридизацию в её различных вариантах. Анализ вариаций генома и аномалий хромосом у детей с психическими заболеваниями, в том числе с аутизмом, представляет несомненный интерес для дальнейшего поиска характерных для этих состояний генетических и эпигенетических нарушений, а также для выявления их доклинических диагностических биомаркеров.

Целью настоящего исследования является изучение геномных и хромосомных микроаномалий с помощью молекулярно-цитогенетических технологий для выявления специфических аномалий и биомаркёров при аутизме.

Материал и методы

В работе исследовались клетки крови от 54 детей с аутистическими расстройствами, умственной отсталостью, МВПР и/или МАР в возрасте от 1 года до 17 лет. Средний возраст

пациентов – 6 лет 1 месяц. Диагностика аутизма проводилась по современным диагностическим системам – Международной классификации болезней (ICD-10) [15] и Диагностико-статистическому справочнику психических нарушений (DSM-IV-TR) [14]. В этих системах аутизм относят к категории первазивных (общих) расстройств развития. В данную категорию, помимо аутизма, включают также синдром Аспергера и атипичный аутизм.

В исследовании использовались цитогенетические и молекулярно-цитогенетические методы: агау CGH – серийную сравнительную геномную гибридизацию или молекулярное кариотипирование (агау comparative genomic hybridization), описанные ранее [10].

Результаты и обсуждение исследования

Среди 54-х обследованных детей только у 7-х (13%) пациентов обнаружен нормальный кариотип без хромосомных нарушений. В 87% выявлены различные геномные и хромосомные аномалии, из них мозаичные хромосомные аномалии встречались в 7,4% (рис.1).

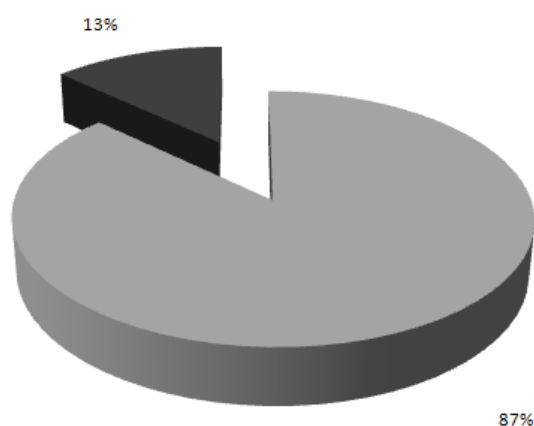


Рис.1. Доля геномных и хромосомных аномалий (87%, из них хромосомных аномалий – 7,4%), обнаруженных в группе детей с аутизмом, умственной отсталостью, МВПП и/или МАР (n=54)

Хромосомные аномалии цитогенетическим методом выявлены у 4х (7,4%) пациентов (таблица, №15, 19, 31, 41). Все случаи с численными и структурными аномалиями хромосом были мозаичными. Различные хромосомные варианты, которые до сих пор расцениваются как варианты нормы, обнаружены в 24 случаях (44,4%). Преобладали варианты хромосом 1 и 9. Геномные аномалии затронули все хромосомы. Чаще всего встречались перестройки хромосом X (19,1% от всех геномных перестроек: n=157, которые выявлены у 54 детей). Реже всего встречались аномалии хромосом 13 и 18. Все исследованные случаи представлены в таблице (таблица).

Пример выявления геномных аномалий представлен на рисунке 2, где показан результат исследования методом агау CGH мальчика 4 лет 5 мес. (таблица, №18) с аутизмом, легкой

ЗПРР и МАР. У мальчика выявлены микроделеции в длинных плечах хромосом 7 и 10.

Обсуждая полученные результаты, следует сказать, что трудности клинической диагностики аутизма состоят и в том, что в раннем возрасте (до 2,5 лет) симптоматика может быть выражена слабо, и родители таких детей, как правило, довольно поздно замечают проявления аутизма и даже при выраженных симптомах не сразу обращаются к специалистам. Определение роли генетических изменений, в том числе и хромосомных аномалий, лежащих в основе аутистических расстройств, во многих случаях затруднено. Это связано с интерпретацией полученных результатов [21]. Предполагается, что современные цитогенетические и молекулярно-цитогенетические исследования, целью которых является идентификация геномных и хромосомных аномалий, в том числе микроперестроек, у детей с психическими заболеваниями, включая аутизм, позволят не только обнаружить численные или структурные аномалии хромосом, но и картировать гены психических болезней. Это необходимо для решения задач, связанных с молекулярной диагностикой и медико-генетическим консультированием при аутистических расстройствах. Анализ вариаций генома и микроаномалий хромосом у детей с расстройствами аутистического спектра представляет несомненный интерес для дальнейшего поиска генетических и эпигенетических изменений, выявления различных диагностических биомаркёров аутизма.

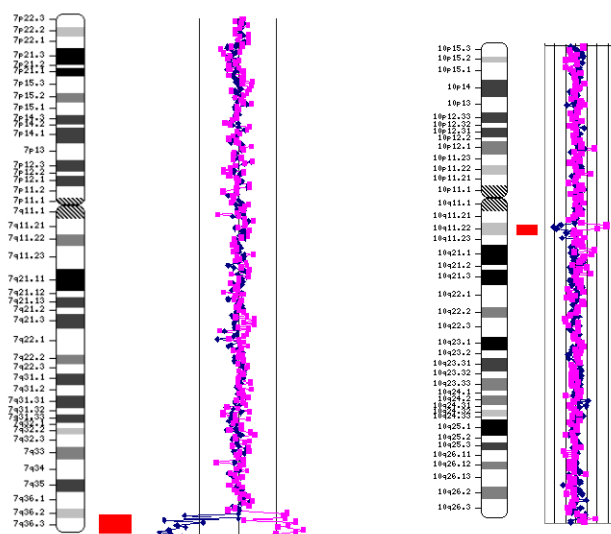


Рис.2. Результат исследования методом *array CGH*, проведённого мальчику 4 лет 5 мес. с аутизмом, легкой ЗПРР и МАР; выявлена микроделеция в длинных плечах хромосом 7 и 10 [46,XY,1qh-.arr 7q36.2q36.3(152,768,630-158,261,821)x1,10q11.22(46,814,527-49,342,079)x1]

Следует отметить, что цитогенетические аномалии при аутизме не ограничиваются какой-то определённой хромосомой; напротив, они выявляются во всех хромосомах, причём описаны самые разнообразные микроперестройки хромосом: микроделеции, транслокации, инсерции, инверсии, а также численные аномалии геносом. По данным литературы, хромосомные аномалии, обнаруживаемые классическими цитогенетическими методами, встречаются в 7% случаев и более при недифференцированных формах аутизма [7,11,19].

Результаты цитогенетических и молекулярно-цитогенетических исследований (метод array CGH) у детей с аутизмом

№ п/п	Пол пациента	Возраст	Показания к исследованию	Кариотип	Результаты array CGH
1	муж	7 л	<u>Аутизм</u> , ЗПМР, эпилепсия, стереотипии, удлинненное лицо, расходящееся косоглазие, частичная атрофия зрительных нервов, оттопыренные ушные раковины, атония, гипомимия лица, гипоплазия мышц, воронкообразная грудная клетка, плоскостопие.	46,XY	arr (1-22)×2,(XY)×1
2	муж	3 г 6 м	РАС, ЗППР, дальновзоркость, низкорасположенные ушные раковины, короткая шея.	46,XY	arr (1-22)×2,(XY)×1
3	муж	4 г 9 м	<u>Аутизм</u> , ЗППР, регресс развития в 1 год 4 мес., завиток надо лбом, глубоко посаженные и гипотелоризм глазных щелей, ретрогнатия, широкая шея, вальгусные колени, дискинезия желчевыводящих путей.	46,XY,16qh-	46,XY,16qh-.arr 6q26(161,032,733-161,068,030)x4, 19q13.43(57,724,098-57,759,434)x3
4	муж	9 л 4 м	<u>Аутизм</u> , ЗППР, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, косоглазие, пупочная грыжа.	46,XY, 15cenh+	46,XY,15cenh+.arr Xq13.1(70,354,814-70,355,698)×2,9q33.2(123,361,026-123,383,646)×1, 16p13.3(2,071,813-2,129,528)×3
5	муж	6 л	РАС, ЗПР, фронтальный загиб волос вверх, готическое небо, неправильные рост зубов и прикус, много диффузно расположенных, сильно пигментированных невузов, тонкие пальцы.	46,XY	46,XY.arr 6q26(161,138,180-161,147,220)×1, 10q23.31(90,975,169-90,979,093)×1, 14q22.1(51,403,536-51,414,306)×1
6	муж	7 л	РАС, ЗФР, короткая шея, гипоплазия зрительных нервов, эпизоды потери сознания и рвоты, судороги, гипертрихоз в области спины, синдактилия II-III пальцев стоп, сандалевидная щель.	46,XY,1phqh, 9phqh, 22cenh+	arr (1-22)×2,(XY)×1
7	муж	10 л	<u>Аутизм</u> , умственная отсталость, узкое удлинненное лицо, небольшой эпикант, припухлость век, неправильный прикус – выступающая челюсть.	46,XY,9phqh, 14ps+,16qh-	46,XY,9phqh,14ps+,16qh-.arr Xp21.3(25,013,308-25,042,824)×2,Xq21.1(76,828,507-76,830,375)×2, 3p21.31(48,582,917-48,599,721)×3, 3p13(70,008,544-70,018,059)×3, 12p12.1(25,027,653-25,040,279)×1, 16q24.3(89,828,612- 89,836,272)×4
8	жен	3 г 6 м	РАС, выраженная ЗППР, высокое ФР, гиперметропический астигматизм, гипертелоризм глазных щелей, эпикант, широкий кончик носа, пролап митрального клапана, дисфункция трикуспидального клапана, частично открытое овальное окно без сброса, пупочная грыжа, семейная нефропатия, правосторонняя пиелоктазия, плоско-вальгусные стопы.	46,XX	46,XX.arr Xq12(67,637,833-67,656,423)×3, 1q42.2(231,712,603-231,816,172)×3, 4q22.1(88,362,847-88,408,755)×3, 16q12.2(55,842,501-55,848,056)×4, 16q24.3(89,801,187-89,837,147)×1
9	муж	5 л 2 м	РАС, ЗПР и ЗППР, избыток массы тела, дислалия, периодический запах ацетона, низкая линия роста волос на лбу и затылке, выраженный синофрив, необычные «свернутые» ушные раковины, пятна «кофе с молоком», микрогенетализм, «блуждающее» яичко, шалевидная мошонка, широкий большой палец стопы.	46,XY	46,XY.arr 7p11.2(55,094,998-55,097,387)×1, 15q26.3(99,459,794-99,467,934)×1, 18q21.33(60,518,602-60,880,284)×3
10	муж	7 л 10м	<u>Синдром Аспергера</u> , выраженные нарушения эмоционально-волевой сферы с чертами аутизма, гипотелоризм глазных щелей, глубоко запавшие глаза, брахидактилия, синдактилия II-III пальцев стоп, тяжелый дерматит.	46,XY,9phqh	46,XY,9phqh.arr Xq23(115,589,084-115,592,059)×2,3p21.31(48,506,376-48,511,351)×4

11	муж	3 г 1 м.	<u>РАС</u> , ЗППР, широкий лоб с залысинами, маленькие диспластичные ушные раковины, арахнодактилия, пальцы в виде трезубца, широкая сандалевидная щель.	46,XY,9phqh, 15cenh+	46,XY,9phqh,15cenh+.arr 3p11.1(89,386,933-89,420,218)×1,15q11.2(23,290,786-23,682,708)×1,19q13.42(54,796,140-54,811,262)×1
12	жен	8 л 10м	<u>РАС</u> , умственная отсталость, астеническое телосложение, пятна «кофе с молоком», низкий рост волос на лбу, диспластичные ушные раковина, «завиток» из волос в области спины, арахнодактилия, мышечная гипотония, регресс развития с 1 г 2 м после гнойных отитов.	46,XX	46,XX.arr 1p36.11(26,863,356-26,886,519)×1,4p15.32(16,899,444-16,901,573)×1,4q22.3(96,076,467-96,079,174)×1,12p13.33(1,306,794-1,317,639)×1,15q14(34,119,124-34,122,401)×1,18q11.2(19,156,644-19,188,498)×1,21q22.11(33,613,906-33,694,257)×3
13	муж	3 г 7 м.	<u>Грубое РАС</u> , ЗППР, высокое ФР, макроцефалия, преаурикулярные выросты, обращенную речь не понимает, не говорит, часто кричит.	46,XY,16qh+	46,XY,16qh+.arr Xp11.23(48,368,154-48,371,810)×2,Xq13.3(74,510,202-74,602,263)×2,Yq11.223q11.23 (24,770,884-28,451,874)×2,2p13.1(73,714,698-73,723,959)×1,5p15.33(1,274,439-1,286,005)×3, 7p13(44,227,686-44,237,624)×3, 8p23.1(11,106,468-11,217,587)×3
14	муж	17 л	<u>Синдром Аспергера</u> , дистония, приступы агрессии, энцефальм, светобоязнь, утолщенная спинка носа, приросшие мочки уха, неправильный рост клыков, арахнодактилия, кифо-сколиоз, высокий свод стопы, широкая сандалевидная щель.	46,XY,1qh+, хромосомная нестабиль- ность	arr (1-22)×2,(XY)×1
15	муж	7 л	<u>РАС</u> , легкая ЗППР, регресс развития, приросшие мочки, клинодактилия V пальцев, увеличенные гениталии, сандалевидная щель, мелкие пятна депигментации.	47,XY,+8/ 46,XY	arr Xq12(67,518,893-67519733)×0,2p23.1(31,750,615-31,757,524)×1,7q11.21(65,588,294-65,597,208)×1,11q13.4(74,315,380-74,321,619)×3,14q23.3(65,548,300-65,551,585)×3,22q11.21(18,105,235-18,115,146)×1
16	муж	8 л	<u>Аутизм</u> , ЗППР, избыток массы тела с ожирением по женскому типу, сглаженный рисунок ладонных борозд, конические пальцы, микрогенитализм, сандалевидная щель, на МРТ - участок фокальной дисплазии коры головного мозга, эпилепсия с 3-х мес., регресс навыков с 1,5 лет.	46,XY	46,XY.arr 7q11.21(66,258,553-66,279,304)×1,12p13.31(7,444,434-7,861,469)×3,15q26.3(101,023,553-101,032,155)×1
17	муж	10 л	<u>РАС</u> , ЗПР, ЗФР, повышенное оволосение в области лба, низкий рост волос на затылке, экзофтальм, антимонголоидный разрез глазных щелей, маленькая нижняя челюсть, поперечные ладонные борозды и клиновидные деформации кистей, клинодактилия мизинцев, пигментное пятно на грудной клетке, латерально развернутый мизинец стопы, киста гипофиза, эпилептическая активность на ЭЭГ, гипоплазия щитовидной железы, тахикардия на ЭКГ, дополнительная хорда в сердце, повышенная подвижность почек. фимоз, водянка яичка справа.	46,XYqh+, хромосомная нестабиль- ность	46,XYqh+.arr Yq11.23(27,031,178-27,224,389)×0,10q24.32(103,285,899-103,323,347)×3,12p12.1(25,337,224-25,348,918)×1,16p13.12(13,293,988-13,298,355)×1

18	муж	8 л	<u>РАС</u> , ЗРР, эпилепсия, микроцефалия, эпикант, диспластичные ушные раковины, короткая шея, шалевидная мошонка, крипторхизм справа, Х-образная деформация коленных суставов, сандалевидная щель, короткие пальцы стопы.	46,XY, хромосомная нестабиль- ность	46,XY.arr 7q21.11(80,295,207-80,298,173)×4, 10q24.1(99,070,595-99,127,385)×3
19	жен	8 л	<u>РАС</u> , ЗПР, микроцефалия, неправильный прикус, крупные верхние резцы, маленькая нижняя челюсть, гипертрихоз, воронкообразная грудная клетка.	46,XX,del(8) (p23.1)/ 46,XX	arr 2q24.3(166,603,120-166,611,032)×1, 8p23.3p23.1(158,048-11,310,012)×1~2
20	муж	3 г 4 м.	<u>РАС</u> , выступающая переносица, клинодактилия мизинцев, умеренная деформация грудной клетки, сколиоз, гипертрихоз. широкая сандалевидная щель.	46,XY	46,XY.arr 9q34.2(135,943,424-135,956,442)×1, 16q24.3(88,872,149-89,156,600)×3
21	жен	4 г	<u>Аутизм</u> на фоне органического поражения ЦНС, ЗППР, ранняя ЗФР, речь с 1,5 лет в виде отдельных слов, с двух лет регресс развития речи.	46,XX	46,XX.arr 7p14.3(33,053,280-33,059,769)×4, 19q13.2(41,348,855-41,375,939)×1
22	жен	5 л 9 м.	<u>Аутизм</u> , ЗПР, легкий полуптоз, крупные ушные раковины, на левой ладони две ладонные линии вместо трех, гирсутизм, узкая длинная грудная клетка, сандалевидная щель, пальцы ног в виде «трезубца» (II, III и IV).	46,XX	46,XX.arr Xq27.3(147,012,658-147,020,570)×3, 2q14.3(128,059,917-128,068,385)×1, 5q31.1(134,287,525-134,320,345)×3, 6p12.3(46,552,421-46,555,767)×4, 15q26.1(91,172,585-91,181,114)×1, 20q13.2(52,787,045-52,794,037)×1
23	жен	8 л	<u>РАС</u> , ЗППР, энофтальм, седловидный нос, аномалии роста зубов, широкие большие пальцы стоп, синдактилия II-III пальцев стоп, фоточувствительность кожи, тремы.	46,XX,9p qh	46,XX,9p qh .arr Xq27.3(147,012,015- 147,020,537)×3,1q23.1(156,847,115- 156,852,854)×1,2q36.1(223,757,943- 223,766,987)×4,20p13p12.3(5,099,401- 5,105,458)×1
24	муж	5 л	<u>РАС</u> , ЗРР, эпикант, поперечные борозды обеих ладоней, округлая плоская форма ногтей, дистрофия и ломкость ногтей, неравномерная пигментация кожи.	46,XY	46,XY.arr 3q11.1(93,720,846-93,725,287)×4, 20p13(2,359,337-2,364,773)×4 arr 8q24.3(142,709,705-146,292,734)×2h mz
25	жен	11 л	<u>РАС</u> , высокие показатели ФР, легкая умственная отсталость, приступы смеха, гипотелоризм глазных щелей, низкопосаженные ушные раковины, микрогнатия, нарушение прикуса, гипотелоризм сосков, узкая грудная клетка.	46,XX	46,XX.arr Xq26.2(133,086,008-133,090,740)×3
26	муж	2 г	<u>РАС</u> , ЗППР, микроцефалия, энофтальм, высокое небо, широкая сандалевидная щель.	46,XY	46,XY.arr 10q11.23(51,780,174-52,166,932)×3, 17p13.3(1,397,572-1,403,948)×1, 22q12.3(36,734,549-36,739,006)×1
27	жен	14 л	<u>РАС</u> , ЗППР, ожирение, эпилепсия, макроцефалия, аномалия сосудов головного мозга на МРТ, аномальный приросший завиток, маленькие ушные раковины, синдактилия II-III пальцев стоп.	46,XX	46,XX.arr 1p31.1(70,881,147- 70,894,658)×1,14q21.3(50,357,542-50,386,980)×1
28	жен	6 л 11 м.	<u>РАС</u> , ЗППР, высокорослость, дефицит массы тела, макроцефалия, эпикант, бульбовидный кончик носа, мелкие ушные раковины, широкая грудная клетка, вальгусная деформация голеней, широкие пальцы стоп, широкая сандалевидная щель, шум в сердце, открытое овальное окно, лимфоцитоз, увеличение правой почки.	46,XX,9q h -	46,XX,9q h .arr 2p13.1(74,320,261-74,326,409)×1, 4q21.22(83,623,950-83,638,547)×1, 7q11.23(75,531,373-75,547,870)×1, 22q13.1(38,355,428-38,361,792)×1

29	жен	7 л	<u>РАС</u> , умеренная ЗППР, микроцефалия, правосторонний микрофтальм, микрокорнеа, ОД колобома радужки, поражение зрительных проводящих путей, сходящееся косоглазие, хориоид зрительного нерва, частичная атрофия зрительного нерва OS, сколиоз, поясничная дистопия, удвоенная правая почка, контрактура левого коленного сустава, вальгусная установка стоп.	46,XX, 13pstk+, 22cenh+	46,XX,13pstk+,22cenh+.arr Xq22.1(100,655,732-100,655,744)×1,2q36.3(228,166,876-228,168,999)×1,14q13.2(35,493,063-35,510,676)×1
30	жен	9 л	<u>РАС</u> , ЗППР, моторная неловкость, стереотипии, врожденная аномалия головного мозга (МРТ), яктация.	46,XX, хромосомная нестабиль- ность	46,XX.arr Xp11.22(53,631,433-53,634,044)×1
31	муж	3 г	<u>РАС</u> , ЗППР, высокие показатели ФР, макроцефалия, участки редкого роста волос, гипертрихоз на спине, с 9 мес. потеря речевых навыков.	45,X/ 46,XY	arr 10q22.3(78,832,527-78,839,719)×1,17p13.3(428,215-454,039)×3
32	жен	5 л	<u>Аутистическое поведение</u> , ЗПР, агрессивность, атонический астатический синдром, пирамидная недостаточность, нейродегенеративные расстройства.	46,XX,1phqh, 1qh-, хромосомная нестабиль- ность	46,XX,1phqh,1qh-.arr Xq28(148,046,087-148,048,957)×3,1q32.2(210,153,427-210,189,730)×3,3q21.2(124,205,729-124,210,552)×4,3q27.3(186,441,116-186,449,597)×1,5q13.2(68,568,311-68,829,335)×3,8q22.3(103,223,640-103,234,076)×4,10q26.13(124,319,558-124,341,416)×3
33	жен	2 г 10 м	<u>РАС</u> , ЗПР, ЗМР, симптоматическая эпилепсия, дисплазия тазобедренных суставов, широкие лицо и переносье, эпикант, оттопыренные ушные раковины, микрогения, коническая форма губ, тремы, бруксизм.	46,XX, 1ph+++	46,XX,1ph+++ .arr 6q26(161,015,252-161,033,270)×3,7p21.1(18,149,462-18,277,508)×3
34	жен	3 г 10 м	<u>РАС</u> , ЗПР, опережение ФР, эпикант, диспластичные асимметричные ушные раковины.	46,XX,1ph, 9phqh	46,XX,1ph,9phqh.arr 2q22.1(141,757,218-141,764,164)×4,13q14.11(44,357,771-44,367,628)×4
35	муж	8 л	<u>Аутизм</u> , ЗПР, ожирение, оттопыренные ушные раковины, поперечная ладонная борозда справа, щелевидная мошонка, гиперпигментация в области шеи, локтей, коленей.	46,XY	46,XY.arr 1q32.1(202,717,303-202,720,952)×4,3q26.31(171,085,816-171,091,495)×4,7p22.1(5,840,628-5,967,142)×1,7p22.1p21.3(6,991,240-7,592,177)×3
36	муж	6 л	<u>РАС</u> , ЗФР, ЗППР, гиперактивность, высокий рост, астеническое телосложение, крупные оттопыренные ушные раковины, узкая грудная клетка, сужение крайней плоти, широкие большие пальцы стоп, сандалевидная щель.	46,XY,1phqh, 15ps+	46,XY,1phqh,15ps+.arr 11q22.3(107,950,570-108,034,235)×4
37	муж	4 г 3м	<u>Аутизм</u> , умеренные ЗППР и умственная отсталость, синдактилия II-III пальцев стоп.	46,XY	46,XY.arr 9q34.2q34.3(134,270,751-135,710,693)×1,16p13.3(755,100-1,094,049)×1,21q22.3q22.3(43,556,393-45,308,985)×1
38	муж	9 л	<u>Синдром Аспергера</u> , аномалии шейного отдела позвоночника.	46,XY,9phqh, 9qh-	46,XY, arr 3p22.1p21.32(42,284,371-44,741,252)×1
39	муж	4 г 7 м	<u>Аутизм</u> , ЗПМР, ЗППР, эпилепсия, умеренная гидроцефалия, макроцефалия, гипоплазия теменной и височной долей коры справа, атрофия дисков зрительных нервов, малые диспластичные ушные раковины,	46,XY,9phqh	46,XY,9phqh.arr Xp11.23(47,651,854-47,861,472)×2,15q11.2(18,461,853-20,942,145)×3,15q26.3(100,196,321-100,291,874)×1,

			депигментированные пятна по туловищу, голове, пятна сложной формы по всему телу, пролапс клапанов сердца, эктопическая хорда в желудочке сердца.		16p13.3(596,000-776,000)x3
40	муж	6 л 2 м.	<u>РАС</u> , умеренная ЗППР, слабое дисгармоничное ФР, микроцефалия, гипертелоризм глазных щелей, маленькие диспластичные ушные раковины, клинодактилия, синдактилия стоп.	46,XY	46,XY.arr Yq11.1(13,732,557-13,861,717)x2, 8q24.23(137,773,472-137,919,464)x1
41	муж	5 л	<u>Аутизм</u> , ЗППР, умственная отсталость легкой степени, короткая широкая шея, клинодактилия.	45,X/ 46,XY	arr Yq11.223(23,510,000)x0,Yq11.223(26,903,388-27,059,018)x2,2p16.1(56,490,182-56,689,199)x3, 5q13.2(70,231,675-70,389,712)x3
42	муж	4 г 5 м	<u>Аутизм</u> , ЗППР, агрессивное поведение, микроцефалия, длинное лицо, приподнятые наружные углы глазных щелей, помутнение роговицы слева, отсутствие мочек и развернутый завиток ушных раковин, маленькая нижняя челюсть, аномалии расположения зубов, короткий язык, клинодактилия, гипертелоризм сосков, гемангиома на правом плече, воронкообразная грудная клетка, дефект межжелудочковой перегородки, высокий α -ритм, гипоспадия, спинномозговая грыжа крестцового отдела, гидромиелическая киста на уровне L1-L2, позвонок S1 – апластичен, ликворная киста в вертебральном канале дистальных отделов, отсутствие копчика и двух крестцовых позвонков, глубокая борозда на подошве между I и II пальцами, аномально расположенный IV палец стопы, укорочение сухожилий сгибателей стоп, наложение пальцев стоп.	46,XY,1qh-	46,XY,1qh-.arr 7q36.2q36.3 (152,768,630-158,261,821)x1,10q11.22(46,814,527-49,342,079)x1
43	жен	9 л 10 м	<u>Аутизм</u> , высокие показатели ФР, умственная отсталость, регресс развития, аномалия расположения зубов, множественные гематомы на коже в области переносицы, спины, ягодиц.	46,XX,1phqh, 9phqh	46,XX,1phqh,9phqh.arr Xq13.1(70,474,715-70,608,113)x1,Xq22.1(100,082,182-100,164,698)x1, Xq28(153,145,800-153,301,421)x1, 14q12(23,575,187-23,732,133)x1
44	муж	2 г 6 м	<u>РАС</u> , ЗППР, гемангиома на лбу, эпикант, антимонголоидный разрез глазных щелей, крупные уши, поперечная ладонная складка справа, плосковальгусная стопа слева, открытое овальное окно.	46,XY	arr (1-22)x2,(XY)x1
45	муж	4 г 6 м	<u>Аутизм</u> , ЗППР, гипотелоризм глазных щелей, клинодактилия II-III пальцев стоп.	46,XY	46,XY.arr Xq12(66,858,503-67,027,800)x0
46	муж	6 л	<u>Аутизм</u> , ЗППР, высокий уровень ФР, двигательные нарушения по спастическому типу в нижних конечностях.	46,XY, 14cenh+ps+, нестабильность хромосом	46,XY,14cenh+ps+.arr Xq13.1(68,969,384-69,105,568)x2,10q26.13(127,147,986-127,307,264)x1,17q21.31(41,559,185-41,734,030)x3
47	жен	2 г	<u>РАС</u> , ЗППР, ЗПМР, микроцефалия, синдактилия II-III пальцев стопы, атаксия.	46,XX,1qh-	46,XX,1qh-.arr Xp22.31(5,981,359-6,146,376)x1, Xp22.2(10,353,886-10,523,886)x1, Xq21.1(81,665,108-81,792,200)x1, 2q36.1(222,366,094-222,493,489)x3, 10q26.3(135,070,014-135,240,498)x3, 16p11.2(34,289,152-34,627,143)x3

48	муж	1 г	<u>Аутизм</u> , ЗППР, расщелина мягкого нёба, порок сердца, порок лёгких, атрезия пищевода, синдактилия.	46,XY	46,XY.arr Xp11.23(49,239,330-49,376,616)x0, Yq11.221(17,345,840-17,488,821)x2, 1q42.3(233,706,334-233,826,860)x1, 4p15.1(34,453,717-34,603,120)x3, 7q11.23(76,142,331-76,323,858)x3, 17q21.31(41,559,185-41,734,024)x3
49	муж	4 г	<u>Аутизм</u> , ЗРР, умственная отсталость, родословная по материнской линииотягощена случаями нарушения психики.	46,XY,9pqh	46,XY,9pqh.arr Xq23(116,394,258-116,494,222)x0,Xq24(120,211,337-120,386,007)x0,Xq28(154,487,912-154,657,923)x0,Yq12(57,442,659-57,450,000)x0
50	жен	1 г 10 м	<u>Аутизм</u> , ЗПМР, широкая переносица, гипермитропия, оттопыренные ушные раковины, порок сердца.	46,XX, нестабиль- ность хромосом	46,XX.arr Xq24(118,784,619-119,287,605)x1, Xq28(153,435,103-153,609,374)x1, Xq28(152,731,931-152,937,571)x1, 14q32.33(105,149,438-105,332,624)x1, 21q22.3(43,556,416-43,769,964)x1
51	муж	4 г 6 м	<u>Аутизм</u> , ЗРР, умственная отсталость, низкорасположенные ушные раковины, клинодактилия.	46,XY,9pqh	46,XY,9pqh.arr Yq11.223 (23,230,058-25,468,406)x0,1p36.33(2,120,746-2,270,566)x1, 5q13.2(68,931,140-70,516,922)x1,
52	жен	6 л	<u>Аутистические черты поведения</u> , умственная отсталость, ЗФР, дизартрия, цилиакия, аномалии лица и конечностей.	46,XX	arr (1-22,X)×2
53	муж	4 г 8 м	<u>Аутистические черты</u> поведения, ЗППР, ФР выше среднего, глубоко посаженные глазные щели, пилопидальная ямка на завитке левого уха, пятно депигментации на шее, клинодактилия IV и V пальцев стопы.	46,XY	arr (1-22)×2,(XY)×1
54	муж	8 л	<u>Аутистическое поведение</u> , ЗППР, ЗФР, гиперактивность, телекант, сходящееся косоглазие, низкорасположенные ушные раковины, аномальный рост зубов, крипторхизм, фимоз, сухость кожи.	46,XY	46,XY.arr 2q31.1(170,028,509-170,390,001)×1, 20p12.2(9,405,982-9,428,546)×1

Полученные результаты в данной группе детей с аутизмом в целом согласуются и с нашими, ранее полученными результатами, и данными других подобных исследований [2, 12]. Клиническая картина, структура и частота хромосомных аномалий указывают на необходимость проведения даже в случае нормального кариотипа дополнительных молекулярно-цитогенетических исследований (сравнительной геномной гибридизации – CGH и её серийной вариации – агау CGH или молекулярного кариотипирования) для обнаружения возможных хромосомных (геномных) микроаномалий, которые невозможно обнаружить стандартными цитогенетическими методами. Это позволит значительно увеличить эффективность выявления аномалий генома в группе детей с идиопатическим аутизмом. Обнаружение структурных и численных аномалий различных хромосом в группе детей с аутизмом очевидно указывает на гетерогенную природу аутистических расстройств с участием многих генов, регулирующих развитие и деятельность нервной системы, в особенности высшие психические функции головного мозга.

Таким образом, в исследованной группе детей с аутистическими расстройствами обнаруживается высокая частота различных геномных аномалий практически всех хромосом; в свою очередь, при изучении клинических признаков в этой группе пациентов практически все из них соответствуют критериям аутизма (таблица). Очевидно, что высшие психические функции в той или иной мере контролируются многими генами, расположенными на всех без исключения хромосомах, к тому же гены сложным образом взаимодействуют друг с другом, и поэтому РАС могут быть следствием аномалий различных участков генома.

Несомненно, развитие молекулярно-генетических и молекулярно-цитогенетических методов позволит обнаружить различные биомаркёры и новые генетические аномалии, служащие причиной развития аутизма [6,7,10]. Результаты подобных исследований имеют фундаментальное значение для определения генетических и эпигенетических процессов, лежащих в основе формирования центральной нервной системы в норме и патологии. Помимо этого, такие исследования имеют и практическую значимость, а именно, они позволят разработать тактику проведения эффективной молекулярно-цитогенетической диагностики в семьях с детьми, страдающими аутизмом, а также провести эффективное медико-генетическое консультирование, а в отдельных случаях и пренатальную диагностику.

Диагностика методом серийной CGH была признана одной из наиболее эффективных среди молекулярно-цитогенетических технологий [6,7,10,18]. Разрешение этого метода сравнимо с методами, основанными на FISH, а во многих диагностических исследованиях она заменила последние (например, диагностика субтеломерных делеций). Более того, серийная CGH (молекулярное кариотипирование) позволяет выделить целый ряд достаточно

частых и ранее неизвестных микроделеционных синдромов (например, микроделеции в участках 16p11.2-p12.2 и 17q21.31). Помимо этого, вариации генома в виде делеций и дупликаций, определенных с помощью высокоразрешающей серийной CGH, достаточно часто обнаруживаются у детей, страдающих аутизмом (таблица). Исходя из результатов проведенного исследования, обоснован вывод о том, что определение геномных изменений у детей с РАС является значимым при идентификации генетических и нейробиологических маркеров аутистических расстройств.

Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что серийная CGH (молекулярное кариотипирование) является необходимой для корректного и эффективного исследования аутистических расстройств, и отсутствие данной технологии в арсенале соответствующих научных и научно-практических учреждений в значительной степени снижает их диагностический потенциал.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЗПМР – задержка психомоторного развития

ЗПР - задержка психического развития

ЗПРР – задержка психоречевого развития

ЗРР - задержка речевого развития

ЗФР – задержка физического развития

МАР – микроаномалии развития

МВПР – множественные врождённые пороки развития

МРТ – магнитно-резонансная томография

РАС – расстройства аутистического спектра

ФР – физическое развитие

ЦНС – центральная нервная система

array CGH – серийная сравнительная геномная гибридизация или молекулярное кариотипирование (array comparative genomic hybridization)

CGH – сравнительная геномная гибридизация (comparative genomic hybridization)

Молекулярно-цитогенетические исследования геномных аномалий при аутизме выполнены с помощью технологии серийной сравнительной геномной гибридизации (array CGH) при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант №14-35-00060). Клинико-генетические и цитогенетические исследования сочетанных форм умственной отсталости и аутизма частично поддержано грантом №14-15-00411 Российского Научного Фонда.

Список литературы

1. Башина В.М. Аутизм в детстве. / М., Медицина, 1999. – 240 с.
2. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Молекулярно-цитогенетическая пре- и постнатальная диагностика хромосомной патологии. // Вестник РАМН. – 1999. – №11. – С. 12-15.
3. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская генетика. / М: Медпрактика-М, 2006. – 300 с.

4. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Воинова В.Ю., Куринная О.С., Зеленова М.А., Демидова И.А., Улас Е.В., Юров Ю.Б. Микроделеционные формы синдрома Ретта, выявленные методом молекулярного кариотипирования на ДНК-микроматрицах (array CGH), у девочек без мутаций в гене *MECP2*. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, №10. – С. 47-52.
5. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Куринная О.С., Воинова В.Ю., Юров Ю.Б. Геномные аномалии у детей с умственной отсталостью и аутизмом: использование технологии сравнительной геномной гибридизации на хромосомах *in situ* (HR CGH) и молекулярного кариотипирования на ДНК микроматрицах (array CGH). // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. - Т. 113, №8. - С. 46-49.
6. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Сильванович А.П., Демидова И.А., Юров И.Ю. Современные представления о молекулярной генетике и геномике аутизма. // Фундаментальные исследования. – 2013. – №4. – Ч. 2. - С. 356-367.
7. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Демидова И.А., Кравец В.С., Юров Ю.Б. Цитогенетика и молекулярная цитогенетика аутизма: монография. / М.: Издательский дом Академии Естествознания, 2016. – 144с.
8. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Нервные и психические заболевания у мальчиков и мутации в гене-регуляторе *MECP2*. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2004. - №10.- С. 73-80.
9. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Трансляционные молекулярно-генетические исследования аутизма. // Психиатрия. - 2013. – Т. 57, №1. - С.51-57.
10. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Геномные и хромосомные болезни центральной нервной системы: молекулярные и цитогенетические аспекты./ М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2014. – 384с.
11. Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г. Молекулярно-цитогенетические исследования хромосомных аномалий и нарушений при нервно-психических заболеваниях: поиск биологических маркеров для диагностики. // Вестник РАМН. – 2001. – №7. – С. 26-31.
12. Bill B.R., Geschwind D.H. Genetic advances in autism: heterogeneity and convergence on shared pathways. // Curr. Opin. Genet. Dev. – 2009. – Vol. 19, N 3. – P.271-278.
13. Centers for Disease Control and Prevention, 2012. Autism Spectrum Disorders (ASDs): Data and Statistics. <http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>.
14. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. (DSM-IV-TR): Washington, D.C.: / American Psychiatric Association, 1994.
15. International Classification of Diseases, Tenth Revision, Clinical Modification (ICD-10 –TR), (WHO) World Health Organization. – 2014.

16. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Voinova V.Y., Kurinnaia O.S., Zelenova M.A., Demidova I.A., Yurov Y.B. Xq28 (*MECP2*) microdeletions are common in mutation-negative females with Rett syndrome and cause mild subtypes of the disease. // *Mol. Cytogenet.* – 2013. – Vol. 6. – 53.
17. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Interphase chromosomes of the human brain: the biological and clinical meaning of neural aneuploidy. // in: *Human Interphase Chromosomes (Biomedical Aspects)*. Ed. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. Springer. New York, Heidelberg, Dordrecht, London. – 2013. - P.53-83.
18. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Somatic cell genomics of brain disorders: a new opportunity to clarify genetic-environmental interactions. // *Cytogen. Gen. Res.* – 2013. – Vol. 139. - N 3. - P.181-188.
19. Marshall C.R., Noor A., Vincent J.B., Lionel A.C., Feuk L., Skaug J. Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. // *Am. J. Hum. Genet.* – 2008. – N 82. – P. 477-488.
20. Ozand P.T., Al-Odaib A., Merza H., Al Harbi A. Autism: a review. // *J. Pediatr. Neurol.* – 2003. – N 1. – P. 55-67.
21. Schaefer G.B., Lutz R.E. Whole genome array – genetic testing company. // *Genet. Med.* – 2006. – N 8. – P. 549-556.