

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Н.В. Филиппова, Ю.Б. Барыльник

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России

Эпидемиологические исследования конца прошлого столетия показали, что риск развития аутизма у братьев и сестер аутичного ребенка составляет около 3% [5], что примерно в 50 раз выше, чем уровень заболеваемости в общей популяции населения. По данным более поздних исследований [36] у сиблингов, пробанды которых страдают аутизмом, данное расстройство встречается в 50–200 раз чаще, чем в общей популяции.

Кроме того, было отмечено, что у монозиготных близнецов определяется гораздо более высокий процент конкордантности по расстройствам аутистического спектра, чем у дизиготных. Близнецовые исследования, проведенные британскими учеными S.E.Folstein и M.Rutter еще в 1977 году [16], обнаружили 36% конкордантность у монозиготных близнецов при отсутствии таковой в дизиготной группе. Однако, при дальнейшем пересмотре данных с анализом широкого спектра когнитивных и социальных аномалий, уровень конкордантности возрос до 82% в монозиготной и до 10% в дизиготной группах [17]. Исследования последних десятилетий сообщают о конкордантности по расстройствам аутистического спектра у дизиготных близнецов от 0 до 27% и от 36 до 96% – у монозиготных [49].

Эти результаты были также подтверждены рядом проведенных в последние годы исследований [6], показавших при расстройствах аутистического спектра большую распространенность слабо выраженных аутистических симптомов у родственников первой степени родства пробандов с аутизмом, по сравнению с родственниками пациентов с умственной отсталостью (в частности, с синдромом Дауна). Действительно, значительная часть родителей детей, страдающих аутизмом, демонстрирует нарушения исполнительных функций, о чем свидетельствуют слабые навыки планирования и переключаемости внимания [29]. Исследования также сообщают об агрегации различных патологических личностных характеристик, языковых аномалий и психических расстройств в семьях страдающих аутизмом детей. Была выдвинута гипотеза о том, что выявленная семейная концентрация психопатологических сим-

птомов может быть проявлением генетической предрасположенности к аутизму [9, 17]. Она, как и основная часть близнецовых и семейных исследований, указывает на генетическую основу развития расстройств аутистического спектра.

Многочисленные исследования свидетельствуют также о том, что одной из основных причин развития расстройств аутистического спектра являются аномалии мозга, сопровождающие большинство расстройств данной категории. И если это так, то клинические проявления и тяжесть симптомов аутизма должны зависеть от затронутых болезненным процессом мозговых структур [40, 46]. В подтверждение этой гипотезы можно привести результаты исследования, в ходе которого было установлено, что некоторые дети с фетальным алкогольным синдромом (FAS), часто демонстрирующие выраженные нарушения в области межличностных контактов, имеют диагноз аутизма [47]. Интересно, что при моделировании на животных алкогольной фетопатии проявляются мозжечковые аномалии [37], что также может свидетельствовать в пользу возможности неврологических нарушений при расстройствах аутистического спектра.

В отношении случаев развития аутистических расстройств вне связи с каким-либо известным заболеванием исследователями предлагаются различные механизмы для объяснения модели семейной предрасположенности. К ним относятся аутосомно-рецессивный тип наследования, X-сцепленное наследование, а также многофакторная и полигенная модели [17]. Некоторые авторы сообщают, что аутизм иногда носит характер так называемого «генетического ожидания» – усиление выраженности симптомов и снижение возраста начала болезни в последующих поколениях [35, 42]. Это означает, что передача аутистических проявлений в некоторых случаях может быть связана с «нестабильной ДНК», то есть генетически детерминированным повторением тринуклеотидных расширений. Интересен также тот факт, что пациенты с аутистическими расстройствами имеют повышенную экспрессию ломкости аутосомных сайтов по сравнению с группой кон-

троля [4]. Сегрегационный анализ семей, мультиплексных по аутистическим расстройствам (по крайней мере, два страдающих расстройствами аутистического спектра члена семьи) продемонстрировал аутосомно-рецессивную схему наследования и дифференциальную пенетрантность у мужчин и женщин как возможное объяснение несбалансированного соотношения полов при аутизме. Как известно, мужчины страдают аутистическими расстройствами почти в 4 раза чаще, чем женщины [44]. Однако по данным большинства авторов, частота повторных случаев аутизма в родословных рецидивов не вписывается в моногенную модель наследования [15, 39].

Исходя из данных близнецовых исследований, A. Bailey и соавт. [6] предложили многофакторную пороговую модель наследования генетической предрасположенности к аутизму с участием более чем 1 локуса и более высоким порогом у женщин. Этот тип модели предсказывает большую частоту аутистического поведения у родственников наименее подверженного аутизму пола. Большинство эпидемиологических исследований не доказали большую частоту наследования аутистических проявлений в семьях пробандов женского пола [44]. Однако недавнее исследование показало более высокий уровень аномалий вербальной коммуникации у родственников мужского пола страдающих аутизмом девочек [39], что может быть расценено как подтверждение многофакторной модели наследования.

Тип наследования, предложенный A. Bailey и соавт. [6], может объяснить семейную сгруппированность аутистических проявлений в некоторых случаях заболевания, однако остается весьма вероятной генетическая гетерогенность расстройств аутистического спектра. Факторы окружающей среды в сочетании с генетической предрасположенностью могут играть важную роль в формировании аутистического фенотипа. S. Folstein и M. Rutter еще в 1977 году высказали предположение о том, что генотипическая патология при аутизме обычно выражается в нарушении речи, и становится клиническим аутизмом только в комбинации с вторичными факторами, такими как перинатальные повреждения головного мозга [16]. Данное предположение было крайне ценным в определении относительной важности факторов внешней среды в дополнение к генетической предрасположенности.

Причиной рождения значительного количества детей с аутизмом в семьях, в анамнезе которых ранее не были установлены случаи заболевания, могут быть новые мутации, в частности вариации числа копий (спонтанных делеций и дупликаций участков геномов при мейозе) [13]. Вариативность количества копий предопределяет различие индивидуальных геномов по числу копий сегментов ДНК. Геномы диплоидных организмов, в том числе человека, обычно содержат по две копии каждой аутосомной области, по одной на каждую хромосому. Делеции и дупликации способны влиять на их количе-

ство. Результатом вариации может быть уменьшение или увеличение количества копий определенного гена, и, следовательно, снижение или повышение экспрессии продукта гена (соответствующего белка или некодирующей РНК).

Различия в числе копий генов могут обуславливать склонность человека ко многим заболеваниям [20, 48]. Например, увеличенное число копий гена CCL3L1 ассоциировано со снижением риска заболевания СПИДом [20], а гена FCGR3B – с повышением риска развития системной красной волчанки и других воспалительных аутоиммунных заболеваний [48].

Генетические данные, полученные при анализе историй болезней пациентов с аутизмом, указывают на различные хромосомные аномалии, выявляемые при аутистических расстройствах [33, 46]. Наиболее распространенные нарушения возникают из-за дублирования хромосомного материала, особенно в 15 хромосоме или половых хромосомах. Чаще всего при аутистических расстройствах обнаруживаются мутации в 15q регионе хромосомы материнского происхождения. По некоторым данным, этот регион также может быть отнесен к генетическим основам дизлексических проявлений аутистических расстройств. Гены-кандидаты этого сайта кодируют 3 рецептора γ -аминомасляной кислоты (GABA) [7, 28, 43].

Наиболее часто (примерно в 1% случаев) хромосомные перестройки затрагивают участок 15q11.2-13 [3]. В большинстве случаев это дупликация материнского происхождения или дополнительная хромосома с инвертированной дупликацией [41]. Дупликации чаще всего образуются *de novo* в виде добавочной изодисцентрической 15q хромосомы, однако 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 [24]. Необходимо подчеркнуть, что интерстициальные дупликации 15q11.2-q13 материнского происхождения представляют собой относительно 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 дисцентрическую хромосому 15, патология более выражена и могут наблюдаться гипотония, судороги, микроцефалия и значительное отставание в развитии [24]. Дупликация отцовского происхождения оказывает незначительное влияние на фенотип, указывая на геномный импринтинг в этом регионе [24].

Частые ассоциации аутизма с хрупкой X-хромосомой, также позволяющие предполагать генетическую связь между аутизмом и определенными генными аномалиями, ответственными за ломкость

X-хромосомы (FMR-1), послужили еще одним поводом для исследования семей, мультиплексных по аутистическим расстройствам [23]. Однако у пациентов, не имеющих цитологически подтвержденной хрупкой X-хромосомы, не было выявлено генетических дефектов в FMR-1 области. Тем не менее, последние данные подтверждают роль других генетических маркеров X-хромосомы в патогенезе расстройств аутистического спектра.

При проведении цитогенетического анализа хромосомных аномалий и вариантов, а также клинико-генеалогических данных у матерей детей с аутистическими расстройствами, С.Г.Ворсанова и соавт. [1, 3, 50, 51] обнаружили, что у таких матерей по сравнению с контрольной группой наблюдается повышенная частота хромосомных аномалий (в основном мозаичные формы с участием хромосомы X) и хромосомного гетероморфизма. При анализе корреляций гено- и фенотипа было выявлено увеличение частоты когнитивных нарушений и спонтанных аборт у матерей детей с аутизмом, имеющих хромосомные аномалии, а также увеличение частоты умственной отсталости, смерти в раннем возрасте и нарушений репродуктивной функции в родословных у этих женщин. Кроме того, была отмечена высокая частота пороков развития в родословных матерей с хромосомными вариантами. Это позволило исследователям сделать вывод о том, что цитогенетические и молекулярно-цитогенетические исследования матерей и детей с аутизмом должны рассматриваться как обязательные для выявления возможных генетических причин аутизма и для генетического консультирования семей, в которых имеются дети с аутистическими расстройствами.

Ряд исследований был посвящен изучению связи аутизма с большим количеством эритроцитарных маркеров и сывороточных ферментов, однако значимых положительных корреляций выявлено не было [45].

Потенциальной проблемой, связанной с анализом генетической сцепленности при аутизме, является то, что такой анализ требует однородности исследуемых популяций, а также четкого разграничения между больными и здоровыми людьми. При расстройствах аутистического спектра это представляет достаточную трудность, учитывая клиническую гетерогенность данной категории психических расстройств, и требует поиска альтернативных подходов к решению данной проблемы. Одним из возможных выходов из ситуации можно считать метод ассоциации, исследующий частоты аллелей отдельных локусов («генов-кандидатов»), выбираемых для отражения каждой из потенциальных особенностей заболевания [14, 32]. Например, аутизм часто ассоциируется с биохимическими нарушениями метаболизма серотонина, и лекарства, которые нацелены на восстановление деятельности 5-НТ-системы, признаются достаточно эффективными в облегчении некоторых

симптомов аутизма [31]. Результаты недавних исследований показывают связь между фенотипическими аутистическими проявлениями и вариациями гена-переносчика серотонина (5-НТ-Т gene) [31]. Аналогично, J.Hérault и соавт. [27] выявили наличие связи между аутизмом и рядом генов-кандидатов, в том числе геном 5-НТ-2А-серотониновых рецепторов и генами, кодирующими тирозин-гидроксилазу (ТН), дофамин-β-гидроксилазу и триптофан-гидроксилазу. Однако частота встречаемости этих генов у лиц, страдающих аутизмом, оказалась не выше, чем в популяции психически здоровых детей [26].

Отсутствие связи гена, кодирующего тирозин-гидроксилазу, расположенного на коротком плече 11 хромосомы, с аутистическими проявлениями было позже подтверждено D.E.Comings и соавт. [11] при изучении вариативности генного полиморфизма. При дальнейшем исследовании генов, расположенных в коротком плече 11 хромосомы, также не было зарегистрировано никакой взаимосвязи между аутизмом и генами инсулина и инсулиноподобного фактора роста-2, однако была отмечена положительная ассоциация между аутистическими проявлениями и Ras-онкогеном саркомы Харви [25], что было подтверждено также и некоторыми другими исследователями [12]. Дальнейшие исследования выявили ассоциацию с аутизмом еще 2 с-Н-ras маркеров [26]. Важные функции ras-белков в росте клеток, передаче нейрональных сигналов, клеточной архитектонике и внутриклеточном транспорте предполагают, что мутации с-Н-ras могут способствовать развитию аутистических проявлений. Кроме того, некоторые исследования подтверждают взаимосвязь с-Н-ras не только с аутизмом, но и с обсессивно-компульсивными и фобическими симптомами у пациентов с синдромом Туретта [12]. Эти исследования генной ассоциации являются веским доводом в пользу роли 11p15.5-региона в этиологии детского аутизма и ряда других психических расстройств. Следует отметить, что ген, кодирующий D4-дофаминовые рецепторы, также локализован в той же области 11 хромосомы. Однако исследования показали, что этот ген не связан с клиническими проявлениями шизофрении [34], и его ассоциация с расстройствами аутистического спектра также остается недостаточно изученной.

Другим направлением генетических исследований аутистических расстройств является изучение целевых генов, вовлеченных в клеточный рост и развитие. Основываясь на гипотезе о том, что дефицит аденил-сукцилат лиазы (ADSL), которая отвечает за синтез пуриновых нуклеозидов de novo, может быть этиологическим фактором в некоторых случаях аутистических расстройств, исследователи провели предварительный генетический скрининг 119 больных аутизмом для определения точечных мутаций в ADSL-гене [18]. Однако они не обнаружили мутаций в данном гене, и был сделан вывод о том, что ADSL-

дефицит может явиться, в лучшем случае, причиной лишь некоторых форм расстройств аутистического спектра. Проводилось также изучение частот аллелей в 2 пробах гомеобоксного EN2-гена, расположенного на хромосоме 2q13-q21 и участвующего в развитии мозжечковых функций [38]. В ходе данного исследования были обнаружены значительные различия между пациентами с аутизмом и группой контроля в одном полиморфном сайте, который может оказаться особенно значимым в свете сформировавшихся в последние годы представлений о роли мозжечковой дисфункции при расстройствах аутистического спектра. В результате исследования, проведенного S.J. James и соавт. [21], были также получены убедительные доказательства, что ген-кандидат Engrailed-2 (EN-2) является эпигенетическим фактором развития мозжечковых аномалий при аутистических расстройствах.

Американские ученые [10] обнаружили генетическую мутацию, более чем в два раза повышающую риск аутизма при изучении семей, в которых расстройства аутистического спектра отмечались в нескольких поколениях. Ученые обнаружили повышенную распространенность среди пациентов единичной мутации гена MET, играющего важную роль в развитии головного мозга, иммунной системы и органов пищеварения. Выявленная мутация MET не изменяет структуру данного гена, однако значительно снижает его активность. По данным исследователей, при наличии в генотипе двух мутантных копий MET риск аутизма увеличивается в 2–2,5 раза. При наличии одной копии риск заболевания возрастает приблизительно в 1,7 раз.

Установлено, что вариации числа копий генов могут быть связаны с аутизмом, трудностями в обу-

чении, шизофренией [8, 22, 30]. У лиц с аутизмом реплицированное количество копий, расположенных на хромосомах 1q21, 2p16.3, 3p25-26, 7q36.2, 15q11-13, 16p11.2 и 22q11.2 встречается чаще, чем в контрольной группе [19]. Следовательно, значительное количество случаев расстройств аутистического спектра может быть объяснено новыми генетическими мутациями, которые вызывают первазивные нарушения развития у детей, но отсутствуют у родителей.

Таким образом, в течение двух последних десятилетий были описаны многочисленные варианты генного полиморфизма, в той или иной степени ассоциированные с развитием расстройств аутистического спектра в отдельных локусах 2, 3, 4, 6, 7, 10, 15, 17 и 22-й хромосом [19]. В цитогенетических исследованиях у лиц с аутизмом были выявлены нарушения в локусе 15q11-q13 [36, 44]. Геномные исследования также выявили некоторое влияние на риск манифестации аутизма генного полиморфизма локусов 5p14.1 и 5p15 [52, 53]. Однако с помощью описанных мутаций удастся объяснить не более 10% случаев аутистических расстройств.

В заключение следует отметить, что анализ литературных данных по проблеме генетической детерминации расстройств аутистического спектра позволяет обоснованно сделать заключение о генетической гетерогенности этой категории расстройств, а также о необходимости дополнительных высоко разрешающих исследований межиндивидуальных и межклеточных геномных вариаций с учетом их функциональных последствий с целью обеспечения ранней диагностики генетически обусловленных форм аутизма, которые могут составлять, по обобщенным данным, большинство случаев в контингенте больных детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская цитогенетика. М., 2006. 300 с.
2. Ворсанова С.Г., Воинова В.Ю., Юров И.Ю. и соавт. Цитогенетические, молекулярно-цитогенетические и клинико-генеалогические исследования матерей детей с аутизмом: поиск семейных генетических маркеров аутистических расстройств // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 109, № 6. С. 54–64.
3. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Сильванович А.П. и соавт. Современные представления о молекулярной генетике и геномике аутизма // Фундаментальные исследования. 2013. № 4 (часть 2). С. 356–367.
4. Arieta I., Nunez T., Gil A., Flores P. et al. Autosomal folate sensitive fragile sites in an autistic Basque sample // Ann. Genet. 1996. Vol. 39, N 2. P. 69–74.
5. Bailey A. The biology of autism // Psychol. Med. 1993. Vol. 23, N 1. P. 7–11.
6. Bailey A., Le Couteur A., Gottesman I. et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study // Psychol. Med. 1995. Vol. 25, N 1. P. 63–77.
7. Baker P., Piven J., Schwartz S., Patil S. Brief report: duplication of chromosome 15q11-13 in two individuals with autism // J. Autism Dev. Disord. 1994. Vol. 24, N 4. P. 529–535.
8. Beaudet A.L. Autism: highly heritable but not inherited // Nat. Med. 2007. Vol. 13. P. 534–536.
9. Bolton P., Macdonald H., Pickles A. et al. A case control family history study of autism // J. Child. Psychol. Psychiatry. 1994. Vol. 35, N 5. P. 877–900.
10. Campbell D.B., Sutcliffe J.S., Ebert P.J. et al. A genetic variant that disrupts MET transcription is associated with autism // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2006. Vol. 103, N 45. P. 16834–16839.
11. Comings D.E., Gade R., Muhleman D., Sverd J. No association of a tyrosine hydroxylase gene tetranucleotide repeat polymorphism in autism, Tourette syndrome, or ADHD // Biol. Psychiatry. 1995. Vol. 7. P. 484–486.
12. Comings D.E., Wu S., Chiu C. et al. Studies of the c-Harvey-Ras gene in psychiatric disorders // Psychiatry Res. 1996. Vol. 63, N 1. P. 25–32.
13. Christian S.L., Brune C.W., Sudi J. et al. Novel submicroscopic chromosomal abnormalities detected in autism spectrum disorder // Biol. Psychiatry. 2008. Vol. 63. P. 1111–1117.
14. Crowe R.R. Genetics // Psychopharmacology: the fourth generation of progress / F.E. Bloom, D.J. Kupfer (Eds.). New York: Raven Press, 1995. P. 1821–1833.
15. Debraekeleer M., Tremblay M., Thivierge J. Genetic analysis of genealogies in mentally retarded autistic probands from Saguenay Lac-Saint-Jean (Québec, Canada) // Ann. Genet. 1996. Vol. 39, N 1. P. 47–50.
16. Folstein S., Rutter M. Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs // J. Child. Psychol. Psychiatry. 1977. Vol. 18. P. 291–321.
17. Folstein S.E., Piven J. Etiology of autism: genetic influences // Pediatrics. 1991. Vol. 87, N 5 (Pt 2). P. 767–773.
18. Fon E.A., Sarrazin J., Meunier C. et al. Adenylsuccinate lyase (ADSL) and infantile autism: absence of previously reported point mutation // Am. J. Med. Genet. 1995. Vol. 60, N 6. P. 554–557.
19. Freitag C.M., Staal W., Klauck S.M. et al. Genetics of autistic disorders: review and clinical implications // Eur. Child. Adolesc. Psychiatry. 2010. Vol. 19, N 3. P. 169–178.
20. Gonzalez E., Kulkarni H., Bolivar H. et al. The influence of CCL3L1 gene-containing segmental duplications on HIV-1/AIDS susceptibility // Science. 2005. Vol. 307, N 5714. P. 1434–1440.
21. James S.J., Shpyleva S., Melnyk S. et al. Complex epigenetic regulation of Engrailed-2 (EN-2) homeobox gene in the autism cerebellum //

- Translational Psychiatry. 2013. Vol. 3. E232.
22. Jaillard S., Drunat S., Bendavid C. et al. Identification of gene copy number variations in patients with mental retardation using array-CGH: Novel syndromes in a large French series // *Eur. J. Med. Genet.* 2010. Vol. 53, N 2. P. 66–75.
 23. Hallmayer J., Pintado E., Lotspeich L. et al. Molecular analysis and test of linkage between the FMR-1 gene and infantile autism in multiplex families // *Am. J. Hum. Genet.* 1994. Vol. 55, N 5. P. 951–959.
 24. 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.* 2010. Vol. 38. P. 181–191.
 25. Héroult J., Martineau J., Petit E. et al. Genetic markers in autism: association study on short arm of chromosome 11 // *J. Autism Dev. Disord.* 1994. Vol. 24, N 2. P. 233–236.
 26. Héroult J., Petit E., Martineau J. et al. Autism and genetics – Clinical approach and association study with two markers of the HRAS gene // *Am. J. Med. Genet.* 1995. Vol. 60, N 4. P. 276–281.
 27. Héroult J., Petit E., Martineau J. et al. Serotonin and autism: biochemical and molecular biology features // *Psychiatry Res.* 1996. Vol. 65, N 1. P. 33–43.
 28. Hotopf M., Bolton P. A case of autism associated with partial tetrasomy 15 // *J. Autism Dev. Disord.* 1995. Vol. 25, N 1. P. 41–49.
 29. Hughes C., Leboyer M., Bouvard M. Executive function in parents of children with autism // *Psychol. Med.* 1997. Vol. 27, N 1. P. 209–220.
 30. 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. Gen. Part B: Neuropsy. Genetics.* 2008. Vol. 147B, Issue 6. P. 973–975.
 31. Klauck S.M., Poutska F., Benner A. et al. Serotonin transporter (5-HTT) gene variants associated with autism // *Hum. Mol. Genet.* 1997. Vol. 6, N 13. P. 2233–2238.
 32. Lombroso P.J., Pauls D.L., Leckman J.F. Genetic mechanisms in childhood psychiatric disorders (review) // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* 1994. Vol. 33, N 7. P. 921–938.
 33. Lotspeich L.J., Ciaranello R.D. The neurobiology and genetics of infantile autism (review) // *Int. Rev. Neurobiol.* 1993. Vol. 35. P. 87–129.
 34. Maier W., Schwab S., Hallmayer J. et al. Absence of linkage between schizophrenia and the dopamine D4 receptor gene // *Psychiatry Res.* 1994. Vol. 53, N 1. P. 77–86.
 35. Margolis R.L., Stine O.C., McInnis M.G. et al. cDNA cloning of a human homologue of the *Caenorhabditis elegans* cell fate-determining gene *mab-21*: expression, chromosomal localization, and analysis of a highly polymorphic (CAG)_n trinucleotide repeat // *Hum. Mol. Genet.* 1996. Vol. 5, N 5. P. 607–616.
 36. Muhle R., Trentacoste S.V., Rapin I. The genetics of autism // *Pediatrics.* 2004. Vol. 113. P.e472–e486.
 37. Nanson J.L. Autism in fetal alcohol syndrome: a report of six cases // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1992. Vol. 16, N 3. P. 558–565.
 38. Petit E., Héroult J., Martineau J. et al. Association study with two markers of a human homegene in autism // *J. Med. Genet.* 1995. Vol. 32, N 4. P. 269–274.
 39. Plumet M.H., Goldblum M.C., Leboyer M. Verbal skills in relatives of autistic females // *Cortex.* 1995. Vol. 31, N 4. P. 723–733.
 40. Rapin I. Autistic children: diagnosis and clinical features // *Pediatrics.* 1991. Vol. 87, N 5 (Pt 2). P. 751–760.
 41. Rapin I., Tuchman R.F. Autism: definition, neurobiology, screening, diagnosis // *Pediat. Clin. North Am.* 2008. Vol. 55, N 5. P. 1129–1146.
 42. Ross C.A., McInnis M.G., Margolis R.L., Li S.H. Genes with triplet repeats: candidate mediators of neuropsychiatric disorders // *Trends Neurosci.* 1993. Vol. 16, N 7. P. 254–260.
 43. Schroer R.J., Phelan M.C., Michaelis R.C. et al. Autism and maternally derived aberrations of chromosome 15q // *Am. J. Med. Genet.* 1998. Vol. 76, N 4. P. 327–336.
 44. Smalley S.L. Genetic influences in autism // *Psychiatr. Clin. North Am.* 1991. Vol. 14, N 1. P. 125–139.
 45. Spence M.A., Ritvo E.R., Marazita M.L. et al. Gene mapping studies with the syndrome of autism // *Behav. Genet.* 1985. Vol. 15. P. 1–13.
 46. Steffenburg S. Neuropsychiatric assessment of children with autism: a population-based study // *Dev. Med. Child. Neurol.* 1991. Vol. 33, N 6. P. 495–511.
 47. Thomas S.E., Kelly S.J., Mattson S.N., Riley E.P. Comparison of social abilities of children with fetal alcohol syndrome to those of children with similar IQ scores and normal controls // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1998. Vol. 22, N 2. P. 528–533.
 48. Timothy B.N. Interferon Alpha-Induced Lupus Proof of Principle // *J. Clin. Rheumatol.* 2008. Vol. 14, N 3. P. 131–132.
 49. Volkmar F.R. et al. Pervasive developmental disorders // Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 9th ed. / B.J.Sadock, V.A.Sadock (Eds.). Vol. 2. P. 3540–3559.
 50. 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, N 6. P. 553–558.
 51. 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.
 52. Wang K., Zhang H., Ma D. et al. Common genetic variants on 5p14.1 associate with autism spectrum disorders // *Nature.* 2009. Vol. 459, N 7246. P. 528–533.
 53. Weiss L.A., Arking D.E. Gene Discovery Project of Johns Hopkins & the Autism Consortium. Daly M.J., Chakravarti A. A genome-wide linkage and association scan reveals novel loci for autism // *Nature.* 2009. Vol. 461, N 7265. P. 802–808.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Н.В. Филиппова, Ю.Б. Барыльник

Роль генетических факторов в этиопатогенезе аутизма является определяющей и по некоторым данным достигает 90%. Генетические факторы чрезвычайно гетерогенны, сложны и по большей части недостаточно изучены. Свидетельства о важности генетических факторов в

генеизе аутистических расстройств были получены из многих источников, в том числе по результатам близнецовых и семейных исследований.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, генетические факторы, мутации, близнецовые и семейные исследования.

GENETIC FACTORS IN ETIOPATHOGENESIS OF AUTISTIC SPECTRUM DISORDERS

N.V. Filippova, Yu.B. Barylnik

Genetic factors play a decisive role in etiopathogenesis of autism; according to some authors they are responsible for 90% of cases. Genetic factors happen to be very heterogeneous, complicated and to a great extent underinvestigated. The evidence concerning the role of genetic factors in the

origin of autistic disorders comes from many sources including the results of twin and family studies.

Key words: autistic spectrum disorders, genetic factors, mutations, twin and family studies.

Филиппова Наталья Валерьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им.В.И.Разумовского» Минздрава России; e-mail natdoc@mail.ru

Барыльник Юлия Борисовна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им.В.И.Разумовского» Минздрава России.