

ГЕНЕТИКА АУТИЗМА (ОБЗОР ЗАРУБЕЖНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ)

М.Ю. Бобылова¹, Н.Л. Печатникова²

GENETICS OF AUTISTIC DISORDER (REVIEW OF FOREIGN LITERATURE)

M.Yu. Bobylova¹, N.L. Pechatnikova²

¹ — Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки, Москва;

² — Российская детская клиническая больница; кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета РНИМУ, Москва

Аутизм может встречаться при хромосомных и генетических синдромах, пороках развития головного мозга, болезнях обмена и др. В связи с этим в настоящее время принят термин «атипичный» или «синдромальный» аутизм – аутизм, являющийся одним из симптомов другого заболевания. Генетические и хромосомные причины составляют 25-50% случаев аутизма. Авторы представили подробный обзор литературы, посвященный генетическим аспектам аутизма. В статье рассматриваются известные наследственные заболевания, проявляющиеся аутизмом, классификации генов-кандидатов аутизма, теории патогенеза аутизма, подходы к диагностике, а также проблемы, связанные с генетическим консультированием при диагностике аутизма.

Ключевые слова: аутистическое расстройство, этиология, патогенез, наследственные заболевания, генетическое консультирование.

Autism can occur in combination with chromosomal and genetic syndromes, malformations of the brain, metabolic diseases, etc. In this regard, currently adopted the term «atypical» or «syndromic» autism – autism, which is a symptom of another disease. Genetic and chromosomal causes account for 25-50% of cases of autism. The authors presented a detailed review of the literature devoted to the genetic aspects of autism. The article discusses known hereditary diseases, manifested as autistic disorder, classification of genes-candidates of autism, the theory of autism pathogenesis, approaches to the diagnosis, as well as the problems associated with genetic counseling for patients with autism.

Key words: autistic disorder, etiology, pathogenesis, genetic diseases, genetic counseling.

Концепция аутизма сформирована с точки зрения психического дизонтогенеза, то есть нарушения становления психологических функций – общения, эмоций, восприятия, мышления. В настоящее время выделяют аутизм процессуального и непроцессуального генеза. При аутизме процессуального генеза ребенок развивается нормально до 6-36 мес. (средний возраст дебюта – 16-18 мес.), когда происходит психотический эпизод, сопровождающийся регрессом навыков общения и речи, после чего развитие происходит на фоне сформировавшегося дефекта. Непроцессуальный аутизм – это врожденное нарушение характера, связанное с недоразвитием первичной сферы.

За прошедшие десятилетия изучения аутизма накопились факты, свидетельствующие о том, что аутизм – это не только психологическое расстройство. У некото-

рых детей кроме аутизма выявляют хромосомные и генетические синдромы, аномалии головного мозга, симптомы соединительно-тканной дисплазии, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, болезни обмена. Долгое время сочетанию аутизма с другими клиническими симптомами не придавали особого значения, но высокая частота подобных случаев заставила задуматься об их «неслучайности». В результате возник термин «атипичный» или «синдромальный» аутизм – аутизм, являющийся одним из симптомов другого заболевания.

Этиология, патогенез и распространенность аутизма. Этиологию аутизма удастся установить в 40% случаев, причина остальных 60% – неизвестна [79]. По данным многих авторов, риск аутизма у ребенка повышается с увеличением возраста отца на момент зачатия [20, 25, 58,

64, 78]. Выделяют экзогенные и эндогенные факторы возникновения аутизма. К экзогенным факторам относят тератогенные воздействия (вирусы, радиация, травма, острая асфиксия, интоксикация) на плод во время внутриутробного развития [22]. К эндогенным факторам относятся наследственные причины и влияние ближайшего окружения (например, характер воспитания ребенка, степень его депривации).

Генетические и хромосомные причины составляют 25-50% случаев аутизма, причем, чем тяжелее аутизм, тем более вероятна его генетическая природа [51, 79]. Так, аутизмом страдают 25-47% больных синдромом Х-фрагильной хромосомы, 5-10% больных синдромом Дауна, 16-48% больных туберозным склерозом. Также аутизм характерен для синдромов Ангельмана, Жубера, Козна, эпилептических энцефалопатий, особенно, синдрома Веста [89].

У однояйцовых близнецов аутизм повторяется в 70-95% случаев, а у dizygотных – в 10-24%. Черты аутизма присутствуют у родственников больного в 90% [5, 19]. По данным разных исследовательских групп, проводивших крупные популяционные исследования, распространенность аутизма составляет 1 на 100 детей [8, 53]. У мальчиков аутизм развивается в 4 раза чаще ($m : ж = 4 : 1$) [95].

Фенотипические особенности. При осмотре множественные стигмы дизэмбриогенеза, указывающие на нарушение внутриутробного развития и синдромальный характер аутизма, отмечают у 15-20% пациентов [66]. Как правило, оценивается 12 критериев: вес, характер роста волос, форма и размер уха, размер носа и лба, размер и форма лица, носогубный фильтр, рот и губы, зубы, размер руки, пальцев, ногтей и стоп. Показатель окружности головы также часто выходит за границы нормы. Микроцефалия встречается у 5-15% детей с аутизмом и коррелирует с неблагоприятным прогнозом [67]. Макроцефалия встречается у 30% детей с аутизмом [65].

Нейровизуализация и морфологические исследования при аутизме. На мак-

роуровне отмечается увеличение объема мозга [77], увеличение веса мозга [6], гипотрофия мозжечка [9]. Микроскопически выявляют уменьшение дендритического ветвления в структурах лимбической системы – миндалевидном теле и гиппокампах [80], там же – уменьшение объема нейронов, высокую плотность дендритических шипиков, фокальные кортикальные дисплазии, нарушение кортикальной организации [48], снижение числа клеток Пуркинью в мозжечке [9], нередко в сочетании с глиозом (пролиферация астроцитов).

Исследование большой выборки пациентов с аутизмом с применением МРТ выявило высокую степень аномалий головного мозга (48%), в том числе нарушение серо-белой демаркации, расширение пространств Вирхова-Робина, аномалии височной доли [14], аномалии мозолистого тела, полимикрогирию [87]. Однако до сих пор МРТ не включена в стандарты исследования при аутизме.

Итак, аутизм явно имеет наследственную предрасположенность. На первый взгляд все столь очевидно, что возникает вопрос: *почему до сих пор не найден ген аутизма?*

Известные мутации, сопровождающиеся развитием аутизма

Синдром фрагильной Х-хромосомы, впервые описан Lubs (1969).

Этиология. Гиперметилирование или увеличение тринуклеотидных повторов (CGG) в локусе FMR1 (Xq27.3). В норме число CGG повторов – 5-45, стабильно передающихся следующему поколению. В случае премутации количество повторов увеличивается до 55-200, а для клинического проявления Х-фрагильной хромосомы необходимо более 200 повторов. Продукт гена – белок, участвующий в синапсообразовании. Мутации в локусе FMR1 находят в 7-8% случаев идиопатического аутизма [70].

Патогенез. Нарушение формирования дендритов и синапсов [33, 60].

Распространенность. Встречается у 1 на 4000 новорожденных мальчиков.

Клинические проявления. Для больных мужского пола характерна различная степень задержки развития, нарушения поведения и лицевой дизморфизм (узкое длинное лицо, большие уши). Другие симптомы X-fra включают задержку двигательного развития, тревогу, обсессивно-компульсивное поведение, гиперактивность, агрессивность. Выявляются нарушения внимания, памяти, функции планирования, снижены математические способности. С большой частотой встречается эпилепсия. Основным симптомом заболевания является аутизм, который проявляется страхом общения, стереотипиями, персеверациями, высокой чувствительностью к раздражителям, нестойким зрительным контактом [34, 42]. Степень интеллектуальной недостаточности и тяжесть аутизма зависит от длины повторов. У носительниц полной мутации (>200 повторов) женского пола интеллект не страдает, однако типичны лабильность настроения, тревожные и шизотипические расстройства [34]. У мальчиков с премутацией (50-200 повторов) отмечается ассоциированный с X-fra синдром тремора-атаксии (FXTAS). Он характеризуется поздним дебютом и прогрессирующим течением: интенционный тремор, шаткая походка, паркинсонизм, когнитивные нарушения [16, 91].

Нейровизуализация. КТ/МРТ выявляет различные структурные аномалии в области гиппокампа, миндалевидного тела, хвостатого ядра, таламуса; нередкая находка – гипогенезия червя мозжечка [45]. Эти аномалии являются следствием неправильного дендритического ветвления и нарушения нейрональных связей, являющихся основой обучения и памяти.

Синдром Ретта. Заболевание описал A. Rett в 1966 году.

Этиология. Мутация в гене строительного белка (MECP2), (Xq28). Наследование, сцепленное с полом. Мутации MECP2 без клиники синдрома Ретта ассоциированы с аутизмом [21].

Патогенез. Ген участвует в нейрональном созревании: экспрессирует гены, кодирующие нейротрофический фактор, который влияет на созревание и пластич-

ность мозга, а также на синаптогенез [12, 61].

Распространенность. Встречается преимущественно у лиц женского пола с частотой 1/10.000-1/20.000. При мужском генотипе нарушения летальны, иногда у больных мужского пола выявляют мозаицизм или мутацию, расположенную не на X-хромосоме. В 80-90% случаев мутация возникает *de novo*.

Клиническая картина. Раннее развитие в норме до 6-8 мес., в этом возрасте начинают утрачиваться навыки, замедляется прирост головы. Симптомы полиорганной, но в основном затрагивают когнитивную и двигательную сферы. Характерны моющие движения руками. Часто развивается эпилепсия.

Туберозный склероз. Заболевание описал Bourneville в 1880 году.

Этиология. Полисистемное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Описаны две мутации: в гене TSC1 (9q34.3), кодирующем гамартин, и в гене TSC2 (16p13.3), кодирующем туберин.

Патогенез. Гамартин и туберин модулируют функцию клеток и играют роль в нейрональной миграции, дифференциации и развитии [4]. Мутации приводят к патологическому росту и нарушению дифференциации клеток в различных органах. Формируются кортикальные туберсы, субкортикальные гамартомы в мозге, поликистоз почек, ангиофибромы на лице, рабдомиома сердца.

Распространенность. Встречается с частотой 1 на 6.000-10.000 новорожденных.

Клиническая картина. Характерно развитие эпилепсии (различные формы заболевания и типы приступов), когнитивные нарушения и аутизм. Выражена клиническая неоднородность степени нарушений, даже у пациентов из одной семьи. Аутизм встречается у 25-60% больных с туберозным склерозом. Особенности аутизма при туберозном склерозе: дети доступны контакту, неярко выраженные стереотипии, симптомы одинаковы у мальчиков и девочек [100].

Синдром делеции 22q11, велокардио-фациальный синдром, описан Shprintzen (1978).

Этиология и патогенез. Делеция 22q11 затрагивает несколько генов, в том числе, T-box1 (TBX1). Этот ген кодирует белок, участвующий в формировании мозга, сердца, лица и конечностей [75].

Распространенность делеции 22q11 составляет 1:4.000. Соотношение по полу – м:ж=1:1.

Клиническая картина. Врожденный порок сердца, высокое небо, гипопаратиреоз, лицевой дизморфизм. Психические нарушения включают психозы [94], тревожность, расстройства настроения, обсессивно-компульсивные расстройства [86]. У 15-30% пациентов имеются черты аутизма – аутоагрессия, нарушение общения, бедная мимика, персеверации, возбудимость [3, 72, 96]. Отличительной особенностью является непонимание фонем языка и эмоций [86].

Врожденные дефекты метаболизма, сопровождающиеся аутизмом [99]. Первыми из заболеваний этой группы были открыты нарушения обмена аминокислот (фенилкетонурия, синдром Леша-Нихана), позже – синдром Смита-Лемли-Опитца (нарушение синтеза холестерина), расстройства цикла мочевины и митохондриальные болезни [59, 101].

Синдром дефицита креатинина – наследственный дефект синтеза и транспорта креатинина. Описано 2 варианта ферментопатий: дефицит L-аргинин-глицинамидинотрансферазы (AGAT) и дефицит гуанидиноацетат метилтрансферазы (GAMT). Третий вариант – нарушение транспорта креатинина – X-сцепленный синдром, который впервые описан в 2001 [84].

Этиология. Мутация гена транспорта креатинина SLC6A8 (Xq28).

Патогенез. Ген SLC6A8 экспрессирован во многих тканях (кости, мышцы, почки, головной мозг, сердце), поэтому заболевание носит полисистемный характер. В наибольшей степени поражается ЦНС: грубая задержка развития в раннем детстве сменяется глубокой умственной отсталостью, эпилепсией, моторной

и сенсорной алалией, аутизмом, аутоагрессией [10, 84].

Распространенность. Составляет 2% случаев X-сцепленной умственной отсталости. У пациентов с дефицитом GAMT или AGAT раннее назначение креатинина может стать эффективным методом лечения неврологических осложнений. У пациентов с мутацией SLC6A8 назначение L-аргинина не эффективно [71].

Хромосомные аномалии выявляются у 3-7% пациентов с аутизмом и задержкой развития. Наиболее частые варианты – *дупликация локуса (15q11-q13)* на материнской хромосоме [33, 46]. *Мутации локуса 16p11.2* при аутизме составляют 0,76%, причем делеция встречается вдвое чаще, чем дупликации [33], делеция длинного плеча хромосомы 2 (q37) [30], хромосомы 7 (q22 и q31) [1] и хромосомы 22 (q11) [72] и (q13) [54]. *Увеличение числа повторов* у пациентов с аутизмом выявляется в регионах, связанных с другими делециями или дупликациями: 1q21.1, 22q11.21, 22q13.33, 2p16.3, 3p26.3, 6q26, 7q11.22, 15q13.3. Некоторые из этих «горячих точек» кодируют такие известные в патогенезе аутизма белки, как NRXN1 (2p16.3), PARK2 (6q26), и AUTS2 (7q11.22). Увеличение числа повторов может возникать *de novo* или наследоваться от матери или отца. Предполагается, что риск аутизма выше при мутациях *de novo*, что объясняет появление детей с аутизмом в здоровых семьях [85]. А. Bremer et al. (2011) установили, что уровень наследуемых повторов выше при семейных случаях, чем при спорадических [18]. Это значит, что мутации *de novo* отвечают за развитие спорадических случаев, которые клинически протекают тяжелее, а наследуемые мутации отвечают за семейные случаи, клинически более легкие. Важное значение имеет расположение мутации. Так, аутизм достоверно развивается при дупликации материнского локуса 15q13.3 [64] и делеции 16p11.2 [33]. Мутации в локусах 1q21.1, 2p16.3 и 22q11.21. не всегда ассоциируются с аутизмом.

Генные синдромы. Ген *Engrailed 2 (EN2)* регулирует морфогенез среднего

мозга и мозжечка. Мутации EN2 приводят к аномалиям мозжечка, которые часто выявляются при аутизме [23]. Онкоген *MET* участвует в образовании синапсов кортикальных нейронов [28]. *NRXN1* и *UBE3A* [39]: при аутизме выявлены мутации четырех основных генов убиквитиновой семьи (*UBE3A*, *PARK2*, *RFWD2*, *FBXO40*). Убиквитиновая группа присоединяется к дефектному белку после трансляции, такой белок разрушает мишени, образует связи с протеасомами. Убиквитин-протеасомы функционируют в пре- и постсинаптических мембранах, участки которых отвечают за регуляцию высвобождения нейромедиаторов, их обратного захвата, а также модуляцию в дендритических шипиках.

Гены *NRXN1*, *CNTN4*, *NLGN1*, *ASTN2* отвечают за процессы нейрональной клеточной адгезии, рост аксонов, формирование синапсов и нейроглиальных связей. *NRXN1* ассоциируется с нестабильностью хромосомы 2p16.3 [76].

X-сцепленные мутации нейролигинов *NLGN3*, *NLGN4* и *SHANK3* – редкие генетические синдромы, проявляющиеся задержкой умственного развития и эпилепсией. Однако в сумме они составляют >40% [15] и ~40% [26] криптогенных форм аутизма с эпилепсией [68]. При туберозном склерозе, нейрофиброматозе и убиквитиновой недостаточности также нарушен синтез нейролигинов. Функция гена *SHANK3*, участвующего в процессах синаптогенеза, нарушена при синдроме делеции 22q13.3. Данный синдром характеризуется неонатальной гипотонией, умственной отсталостью, грубой задержкой развития речи и аутизмом. При этом физическое развитие детей не отличается от нормы. [27, 69].

Мутации в гене неопептидного окситоцина (OXT) [55]. Окситоцин влияет на поведение и общение через социальную память, включая ответ и понимание эмоций [40, 50]. Согласно гипотезе окситоцин эпигенетически регулирует развитие эмоциональной сферы [41].

Выявлено 6 генетических маркеров в локусе 5p14.1. хромосомы 5, где расположено два гена *CDH9* и *CDH10*, кодирующих кадгерин – трансмембранные белки, отвечающие за клеточную адгезию

кальций-зависимых клеток [97] и формирование синаптических связей развивающегося мозга [81].

Мутации гена CNTNAP2 коррелируют с расстройствами речи. Продуктом гена *CNTNAP2* (7q35) является белок семейства нейрексина, осуществляющих синаптогенез [2, 93].

Мутации гена NRXN1 ведут к редким формам аутизма и шизофрении [52, 83], но отмечены и при других болезнях [102], например, *ARX* при X-сцепленной лиссэнцефалии, агенезии мозолистого тела в сочетании с пороками развития гениталий, умственной отсталостью, с эпилепсией или без нее, дистонией; ген *LMNA*, который приводит к нескольким заболеваниям, в частности мышечной дистрофии Эмери-Дрейфуса 2 типа, аксональной невропатии Шарко-Мари-Тута 1В типа, синдрому прогерии Хатчинсона и других.

Исследования большой выборки выявили мутации в локусах 6q27 и 20p13 [98], продукт этих генов пока не установлен.

Таким образом, патологические гены найдены в различных локусах, что подтверждает неоднородность аутизма. Нейроанатомические и физиологические нарушения при мутациях генов зависят от влияния генетических модификаторов, роли этих генов в мозге человека и влияния внешних факторов на их экспрессию. Различия в типах мутаций (например, точечная мутация по сравнению с большими нарушениями), безусловно, также влияют на фенотипическую изменчивость.

Однако нетрудно заметить, что все кандидатные гены в какой-либо степени влияют на процессы синаптической передачи.

Генетика аутизма

Кандидатные гены аутизма можно разделить на 4 вида:

1. *Редкие*: при моногенных формах, когда мутации одного гена вызывают аутизм (например, *NRXN1*, *SHANK3*).

2. *Синдромальные*: гены при синдромах с аутистическими симптомами (например, *FMR1* (фрагильной X-хромосомы), *MECP2* (синдром Ретта)).

3. *Ассоциированные*: гены с полимор-

физмом и малым риском развития аутизма, «идиопатические» формы аутизма (например, MET, GABRB1).

4. *Функциональные*: гены аутизма у животных, не встречающиеся при других нарушениях. Примеры: CADSP2 вызывает аутизм у мышей; у людей ре-

зультат мутации не известен.

Из этих категорий, редкие и синдромальные кандидатные гены, очевидно, соответствуют аутизму. В научной литературе известно более 200 генов-кандидатов для аутизма (табл. 1).

Таблица 1 [29, 39].

Генетическая классификация генов-кандидатов

Редкие (81)	Синдромальные (21)	Ассоциированные (84)	Функциональные (23)
● ANKRD11, A2BP1, APC, ASTN2, AUTS2, ● BZRAP1, ● <i>C3orf58</i>, <i>CA6</i>, ● <i>CACNA1H</i>, <i>CADM1</i>, ● <i>CENTG2</i>, <i>CNTN4</i>, ● <i>CNTNAP2</i>, <i>CNTNAP5</i>, ● <i>CXCR3</i>, ● DIAPH3, DLGAP2, ● DPP10, DPP6, DPYD, ● <i>EIF4E</i>, ● <i>FABP5</i>, <i>FABP7</i>, ● <i>FBXO40</i>, <i>FHIT</i>, ● <i>FRMPD4</i>, ● GALNT13, GLRA2, ● GRPR, ● <i>HNRNP2</i>, ● IL1RAPL1, IMMP2L, ● <i>JMJD1C</i>, ● KCNMA1, KIAA1586, ● <i>MBD1</i>, <i>MBD3</i>, <i>MBD4</i>, ● <i>MCPH1</i>, <i>MDGA2</i>, ● <i>MEF2C</i>, ● NBEA, NLGN1, ● NLGN3, NLGN4X, ● NOS1AP, NRXN1, ● <i>ODF3L2</i>, <i>OPHN1</i>, ● <i>OR1C1</i>, ● PARK2, PCDH9, ● PCDH10, PCDH19, ● PDZD4, PLN, PPP1R3F, ● PSMD10, PTCHD1, ● <i>RAB39B</i>, <i>RAPGEF4</i>, ● <i>RB1CC1</i>, <i>REEP3</i>, ● <i>RFWD2</i>, <i>RIMS3</i>, <i>RPL10</i>, ● <i>RPS6KA2</i>, ● SCN1A, SCN2A, ● SEZ6L2, SH3KBP1, ● SHANK2, SHANK3, ● SLC4A10, SLC9A9, ● ST7, SUCLG2, ● TMEM195, TSPAN7, ● <i>UBE3A</i>, ● WNK3	● <i>ADSL</i>, <i>AGTR2</i>, <i>AHI1</i>, ● <i>ALDH5A1</i>, <i>ARX</i>, ● CACNA1C, CACNA1F, ● CDKL5, ● <i>DHCR7</i>, <i>DMD</i>, <i>DMPK</i>, ● FMR1, ● <i>MECP2</i>, ● NF1, NTNG1, ● <i>PTEN</i>, ● SLC6A8, SLC9A6, ● <i>TSC1</i>, <i>TSC2</i>, ● XPC	● <i>ABAT</i>, <i>ADA</i>, <i>ADORA2A</i>, ● <i>ADRB2</i>, <i>AR</i>, <i>ARNT2</i>, ● <i>ASMT</i>, <i>ATP10A</i>, ● <i>AVPR1A</i>, ● C4B, CACNA1G, ● CCDC64, CDH10, ● CDH22, CDH9, ● CTNNA3, CYP11B1, ● <i>DISC1</i>, <i>DLX1</i>, <i>DLX2</i>, ● <i>DRD3</i>, ● EN2, ESR1, ESRRB, ● <i>FBXO33</i>, <i>FEZF2</i>, ● <i>FOXP2</i>, <i>FRK</i>, ● GABRA4, GABRB1, ● GABRB3, GLO1, ● GPX1, GRIK2, ● GRIN2A, GRM8, ● GSTM1, ● <i>HLA-A</i>, <i>HLA-DRB1</i>, ● <i>HOXA1</i>, <i>HRAS</i>, <i>HS3ST5</i>, ● <i>HSD11B1</i>, <i>HTR1B</i>, ● <i>HTR3A</i>, <i>HTR3C</i>, INPP1, ● ITGA4, ITGB3, ● <i>LAMB1</i>, <i>LRFN5</i>, <i>LRRC1</i>, ● <i>LZTS2</i>, ● MACROD2, MARK1, ● MET, MTF1, MYO16, ● <i>NOS2A</i>, <i>NPAS2</i>, <i>NRCAM</i>, ● <i>NRP2</i>, <i>NTRK1</i>, <i>NTRK3</i>, ● OXTR, ● <i>PER1</i>, <i>PIK3CG</i>, <i>PITX1</i>, ● <i>PON1</i>, <i>PRKCB1</i>, ● <i>PTGS2</i>, RELN, ● RHOXF1, ● <i>SLC1A1</i>, <i>SLC25A12</i>, ● <i>SLC6A4</i>, <i>STK39</i>, <i>SYT17</i>, ● TDO2, TPH2, ● <i>UBE2H</i>, ● VASH1, ● WNT2	● <i>ALOX5AP</i>, <i>ASS</i>, ● CACNA1D, CADPS2, ● CBS, CD44, CNR1, ● <i>DAB1</i>, <i>DAPK1</i>, ● <i>DCUN1D1</i>, <i>DDX11</i>, ● EGR2, ● <i>F13A1</i>, <i>FLT1</i>, ● ITGB7, ● <i>MAOA</i>, <i>MAP2</i>, OPRM1, ● <i>RAI1</i>, <i>ROBO1</i>, ● SDC2, SEMA5A, ● TSN

Кандидатные гены аутизма

2p16.3 NRXN1 – формирование синапсов
 2q12.3-q14.2 DPP10 рецептор дофамина
 3p24-26 OXTr рецептор окситоцина
 3p26-p25 CNTN4 формирование синапсов
 4p14-q21.1 GABRG/GABRA рецептор ГАМК
 6q26 PARK2
 7q11.22 AUTS2
 7q31.1 ST7 подавление роста опухолевых клеток
 7q35-q36 CNTNAP2 формирование синапсов
 8p23 DLGAP2 рецептор NMDA-глутамата
 15q11-q13 UBE3A, GABRB3, GABRA5, GABRG3
 15q11-q14 GABRA/GABRB/GABRG рецептор ГАМК
 15q13.3 CHRNA7
 15q13 APBA2 нейромедиация
 16p11.2 DOC2A нейромедиация
 22q11 PRODH нейромодуляция
 22q13 SHANK3 формирование синапсов
 Xp22.3 NLGN4 формирование синапсов
 Xp11.4 TSPAN7 рост и созревание нейронов
 Xp22.1-p21.3 IL1RAPL1 рецептор интерлейкина

Молекулярная функция генов-кандидатов аутизма:

1. Клеточная адгезия: молекулы клеточной адгезии, направленного роста аксона, внеклеточного матрикса, секреция внеклеточных белков;
2. Образование аксональных связей: направление роста аксона, миграция клеток, гликопротеин клеточной поверхности, ремоделирование цитоскелета, морфология ветвления дендритов;
3. Нейромедиация: адаптер белка, G-белок-спаренные рецепторы, лиганды ионных каналов, рецепторы нейромодуляторов, нейромодуляторный рецептор-ассоциированный белок, синтез нейромодуляторов, рецептор нейромедиатора, синтез медиатора, пресинаптическое высвобождение, строительные белки, сенсорные рецепторы, переносчик, вольтаж-зависимые ионные каналы, модулятор вольтаж-зависимых ионных каналов;
4. Сигнальные белки: гликозилирование, киназы, субстраты киназы, фосфатаза, протеоглики, G-белок или модулятор, тирозиновый рецептор киназы, другие сигнальные молекулы;
5. Деградация: протеасом-связанный белок, убиквитин-лигаза;
6. Транскрипция: циркадные белки, кофакторы, связывание ДНК, белки ответа на повреждение ДНК, метилирование ДНК, рецептор эстрогена, белки деметилирования гистонов, гомеодоменные белки, пуриновый обмен, фактор транскрипции;
7. Трансляция: рибосомные белки, связывание РНК, метаболизм РНК, структура РНК;
8. Другие: антиоксиданты, регулятор ядрышка, АТФ, ферменты жирных кислот, белки иммунной системы, биосинтез мембраны, белок-переносчик митохондрий, белок мишень митохондрий, окисление, простагландины, неизвестная функция.

Таким образом, большинство мутаций при аутизме касается генов нейрексинов и нейролигинов, которые кодируют

структуры синапсов, нейромедиаторы, регуляторы миграции и дифференциации клеток [35, 62].

Гипотезы патогенеза аутизма

До 2006 года, когда было открыто большинство генов, считали, что аутизм – расстройство нейромедиаторного обмена, в частности, нарушения обмена серотонина. Сейчас для объяснения аутизма предложено две основные гипотезы:

(1) повышение возбудимости головного мозга из-за нарушения процессов возбуждения/торможения в синапсе [82],

(2) вторая гипотеза на первое место ставит аномальное развитие нейрона и особенно – аномальное формирование синапса [17].

Обе гипотезы объединяет господствующая в настоящее время *кортикально-дисконнективная модель аутизма* [37], в соответствии с которой аутизм возникает из-за снижения или повышения активности функциональных связей и нейрональной синхронизации нервных путей. Эта активность коррелирует с социальными, коммуникативными, когнитивными и сенсомоторными нарушениями.

Генетическая основа кортикально-дисконнективной модели аутизма. В периоде пролиферации активно функционирует комплекс генов mTOR, который регулирует рост клетки при митозе и синаптогенез [17], что позволяет избежать избыточного роста нейронов и новообразований. Активность mTOR повышена при нейрофиброматозе и туберозном склерозе (делеции в NF1, TSC1 и TSC2). Мутации в гене PTEN, который является инактиватором mTOR, приводят к синдрому гамартом-опухоли. Указанные мутации также обнаруживают у здоровых пробандов с аутизмом. Следовательно, ген PTEN обладает разной пенетрантностью [63].

Гены SHANK (SHANK2, SHANK3) кодируют белки, представленные на постсинаптической мембране и дендритах. Они формируют ионные каналы, рецепторы нейромедиаторов и другие элементы мембраны [44]. На постси-

наптической мембране также расположены продукты генов, мутации которых обнаруживаются при аутизме: SYNGAP1, SHANK2, SHANK3, NLGN4, NLGN3, NRXN1, и IL1RAPL1.

С аутизмом и умственной отсталостью связаны мутации в генах рецептора ГАМК – главного тормозного нейромедиатора в мозге человека. Так, локус 15q11.2-q13 содержит гены GABR α 5, GABR β 3, GABR γ 3; локус 4p14 – гены GABR α 2, GABR β 1, GABR γ 1, GABR α 4.

Глутаматергические синапсы содержат NMDA, AMPA и каинатные рецепторы.

SYNGAP1 – ген, мутации которого нередко при доминантной умственной отсталости [43] и ненаследственном аутизме [76]. Продукт SYNGAP1 – белок, активирующий ГТФ-азу, которая является частью рецептора NMDA. NMDA осуществляет глутамат-опосредованное возбуждение постсинаптических нейронов, формирует память и пластичность синапсов. SynGAP – негативный регулятор NMDA. Повышенная экспрессия SynGAP уменьшает активность GLuR1, субъединицы AMPA-рецептора (AMPA), возбуждающего ионотропного рецептора глутамата.

На функцию NMDA-рецептора также влияет ген IL1RAPL1. Мутации в этом гене приводят к нарушению локализации MAGUK-белков, производных гена PSD-95 (DLG4), составляющих рецептор NMDA, ионных каналов и других сигнальных белков в постсинаптической мембране [36, 74]. Белок IL1RAPL1 блокирует PSD-95, снижая активность постсинаптической мембраны в возбуждающих синапсах. PSD-95 взаимодействует с несколькими известными белками: CASK, SynGAP, GLuR6 и нейролигины.

Мутации GRIK2 выявляют при умственной отсталости и аутизме. Ген GRIK2 кодирует белок GLuR6 – субъединицу каинатного рецептора (KAR). KAR – ионотропный рецептор глутамата, возбуждающего нейромедиатора, сходный с рецепторами NMDA и AMPA. Он расположен в мшистых волокнах гиппокампа

и участвует в механизмах памяти и обучения [32].

Белок FMRP, кодируемый геном FMR1, который поврежден при синдроме Х-фрагильной хромосомы и участвует в трансляции белка [42]. Он строит, а затем транспортирует мРНК из ядра к мишеням в цитоплазме. Эти мишени являются белками, повреждение которых типично для аутизма и умственной отсталости – PSD-95, DLG1, SHANK1, DLGAP1-4, Grin1, Grin2b, GluR1, и GluR2 [7]. Этот белок также участвует в синтезе других белков, функция которых нарушена при аутизме – SEMA3F, CamKII, GABRD, ARC, MAP1B, APP.

Субъединица ГАМК кодируется локусами 4p и 15q, которые часто повреждены при аутизме. Дупликация длинного плеча 15 хромосомы (15q11-q13) встречается у 0,5-3,0% больных аутизмом [46]. Делеция и дупликация одного из локусов в этом регионе отвечает за развитие синдромов Ангельмана и Прадера-Вилли – оба синдрома клинически проявляются аутизмом и умственной отсталостью. Этот участок содержит гены трех ГАМК-рецепторов: GABR α 5, GABR β 3, GABR γ 3. Также при аутизме найдены мутации в рецепторах GABR α 2, GABR β 1, GABR γ 1, GABR α 4 в локусе 4p14. В целом, по данным S.H. Fatemi и соавт., концентрация мРНК ГАМК-рецепторов (GABR α 4, GABR α 5 and GABR β 1) в головном мозге больных аутизмом была значительно ниже, чем в контрольной группе [31].

Нейролигин NLGN4 и нейрексин NRXN1 – белки постсинаптической мембраны, которые осуществляют синаптогенез и клеточную адгезию [38]. Генами клеточной адгезии являются NLGN3 и CNTNAP2 [2], кадгерины и протокадгерины CDH9 и CDH10 [97]. Мутация последних выявлялась при синдроме умственной отсталости и эпилепсии у женщин (EFMR) [49]. Ген CDH15 кодирует белок кадгерин, расположенный в головном мозге и скелетных мышцах. У пациентов с мутацией этого гена клинически отмечается умственная отсталость, при этом адгезия в головном мозге нарушена более чем на 80% [13].

Нарушение контроля транскрипции

происходит, например, при синдроме Ретта. Ген MECP2 кодирует белок, который является модулятором транскрипции, подавляя или активируя гены ДНК. Аналогичной функцией обладают белок JARID1C, ген которого расположен на Х-хромосоме, и AUTS2, ген которого расположен на 7 хромосоме. Выделение генов транскрипции – еще одно научное направление изучения патогенеза аутизма. Особое значение такие гены приобретают в период созревания коры большого мозга и мозжечка [11]. В случаях мутаций данных генов аутизм сочетается с эпилепсией и умственной отсталостью.

Мутация гена PTCHD1 является причиной заболевания у 1% пациентов с аутизмом. Этот ген кодирует рецептор для сигнальных молекул [73].

Согласно кортикально-дисконнективной гипотезе, при аутизме нарушение интеграция и распространение электрических сигналов из-за неправильной функции следующих структур:

1. пресинаптические нервные окончания – специализированные в отношении нейромедиатора;
2. пресинаптическая мембрана – содержит быстрые вольтаж-зависимые ионные каналы и нейромедиаторные рецепторы, транспортеры и G-белковые рецепторы, модулирующие нейромедиацию;
3. синаптическая щель – образуется глиальными клетками и содержит адгезивные молекулы;
4. адгезивные молекулы – поддерживают специализацию пресинаптических окончаний в соответствии со специализацией постсинаптических окончаний;
5. синапсы – формируются у эмбриона в результате генетически детерминированных механизмов; в постнатальном периоде происходит закрепление синаптических связей, их уточнение и стабилизация;
6. постсинаптическая мембрана – состоит из структурных белков и сигнальных молекул (тирозинкиназы и фосфатазы).

Дальнейшее изучение этих белков очень важно с точки зрения фармакологии: взаимодействуя с наружной мембраной клетки, они могут стать отличными мишенями для действия лекарственных препаратов.

Следствием нарушения интеграции нейронов и распространения импульсов является высокая возбудимость нейронов. В результате нарушается обработка сложной информации, страдает поведение (развивается тревога, нарушено социальное взаимодействие).

Аутизм и эпилепсия

Повышение возбудимости нейронов головного мозга является своеобразным патогенетическим перекрестком между аутизмом и эпилепсией. Частота эпилепсии у больных аутизмом в среднем достигает 30% [24, 88]. При этом по мере взросления больных риск эпилепсии достигает 46% [47]. Существует и обратная взаимосвязь – психологическое состояние у 32% больных с эпилепсией соответствует диагностическим критериям аутизма [24]. Эпилепсия чаще встречается у пациентов со средней или тяжелой формой аутизма и двигательными нарушениями [90]. Сочетание аутизма и эпилепсии очень неблагоприятно влияет на интеллектуальное развитие и эмоциональное состояние.

Рекомендации по генетической диагностике

При аутизме целесообразно проводить *скрининг на наследственные болезни обмена (НБО)*, причем, проводить это исследование рекомендуется несколько раз по мере взросления пациента, потому что отрицательный результат не всегда исключает заболевание [92].

Генетический анализ показан пациентам с аутизмом, особенно в случае его сочетания с эпилепсией [56].

Линкирование позволяет обнаружить измененные участки хромосомы у

больных членов семьи по сравнению со здоровыми родственниками, у которых таких изменений нет.

Метод FISH (флюоресцентная гибридизация in situ) используется для поиска определенных микроделеций. Из-за трудоемкости методики можно исследовать только одну хромосому или ее часть. Поэтому большую популярность сейчас приобретает техника анализа всего генома, при которой можно диагностировать микроделеции и дупликации с высоким разрешением и выявить изменения числа копий [57]. Секвенирование целого генома по-прежнему остается довольно дорогой процедурой, поэтому многие группы секвенируют «Exome» (т. е. различные белоккодирующие области генома) человека, составляющие менее 3% от всего генома. Применяют методы гибридизации олигонуклеотидов, которые позволяют выделить и усилить практически все человеческие экзоны сразу («Exome»).

Кариотипирование – исследование хромосом под микроскопом – постепенно уступает место более точным методикам, т.к. выявляет лишь небольшое число заболеваний. Даже при высоком разрешении мутации менее 5 Mb нельзя обнаружить при кариотипировании.

Результаты кариотипирования и FISH не исключают другие типы генетических изменений.

Проблемы диагностики аутизма

Генетически диагностировать аутизм на практике сложно, несмотря на то, что уже известны гены, которые его вызывают, и широко доступны методы генетической диагностики. Существует несколько причин:

1. Множество генетических синдромов,
2. Полигенный тип наследования,
3. Взаимодействие генов и влияния окружающей среды на развитие мозга.

Иными словами, развитие аутистического фенотипа зависит от многих

генов, экспрессированных в центральной нервной системе. Следовательно, чтобы подтвердить генетическую природу аутизма у пациента необходимо два условия: 1) врач должен быть знаком с вариантами генетических мутаций при аутизме, 2) генетическая диагностика для выявления этих генов должна быть материально доступной для семьи пациента.

Для того, чтобы врач ориентировался в генетике аутизма, необходимо создать диагностический алгоритм, при котором определенные особенности фенотипа коррелировали бы со специфическими генами. Такого алгоритма пока не существует.

В связи с этим интересно направление в современных исследованиях – соотношение генотипа и фенотипа аутизма, создание фенотипических групп за-

болевания. Очень сложно определить эндофенотипы аутизма, потому что для этого нужна четкая классификация поведения и мышления, а также учет внешних факторов, например, модель воспитания. Пока не разработаны качественные биологические маркеры, которые могут надежно классифицировать генетически однородные типы аутизма.

Также, в настоящее время не существует генетического анализа, который достоверно мог бы диагностировать аутизм.

Таким образом, генетическая природа аутизма является доказанным фактом. Однако необходимы дальнейшие исследования, которые позволят соединить наши богатые теоретические знания по генетике аутизма с клинической практикой и оптимизируют диагностику.

Библиография

1. Alarcon M., Cantor R.M., Liu C. et al. The Autism Genetic Resource Exchange Consortium & Geschwind, D.H. Evidence for a language quantitative trait locus on chromosome 7q in multiplex autism families // *American Journal of Human Genetics*. – 2002. – V. 70. – P. 60-71.
2. Alarcon M., Abrahams B., Stone S. et al. Linkage, association, and gene-expression analyses identify CNTNAP2 as an autism-susceptibility gene // *Am J Hum Genet*. – 2008. – V. 82(1). – P. 150-159.
3. Antshel M., Aneja A., Strunge L. et al. Autistic spectrum disorders in velo-cardio facial syndrome (22q11.2 deletion) // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 2007. – V. 37. – P. 1776-1786.
4. Asato M.R., Hardan A.Y. Neuropsychiatric problems in tuberous sclerosis complex // *Journal of Child Neurology*. – 2004. – V. 19. – P. 241-249.
5. Bailey A., Le Couteur A., Gottesman I. et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study // *Psychol Med*. – 1995. – V. 25(1). – P. 63-77.
6. Bailey A., Luthert P., Dean A. et al. A clinicopathological study of autism // *Brain*. – 1998. – V. 121 (5). – P. 889-905.
7. Bassell G.J. and Warren S.T. Fragile X Syndrome: Loss of Local mRNA Regulation Alters Synaptic Development and Function // *Neuron*. – 2008. – V. 60. – P. 201-214.
8. Baron-Cohen S., Scott F.J., Allison C. Prevalence of Autism-Spectrum Conditions: UK School-Based Population Study // *Br J Psychiatry*. – 2009. – V. 194. – P. 500-509.
9. Bauman, M. Kemper T. L. Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism // *Neurology*. – 1985. – V. 35(6). – P. 866-74.
10. Beard E. & Braissant O. Synthesis and transport of creatine in the CNS: importance for cerebral functions // *Journal of Neurochemistry*. – 2010. – V. 115. – P. 297-313.
11. Bedogni F., Hodge R.D., Nelson B.R. Autism susceptibility candidate 2 (Aut2) encodes a nuclear protein expressed in developing brain regions implicated in autism neuropathology // *Gene Expr Patterns*. – 2010. – V. 10. – P. 9-15.
12. Ben Zeev B., Bebbington A., Ho G. et al. The common BDNF polymorphism may be a modifier of disease severity in Rett syndrome // *American Academy of Neurology*. – 2009. – V. 72. – P. 1242-1247.

13. Bhalla K., Luo Y., Buchan T. et al. Alterations in CDH15 and KIRREL3 in Patients with Mild to Severe Intellectual Disability // *Am J Hum Genet.* – 2008. – V. 83. – P. 703-713.
14. Boddaert N., Zilbovicius M., Philipe A., et al. MRI findings in 77 children with non-syndromic autistic disorder // *PLoS One.* – 2009. – V. 4. – e4415.
15. Bolte S., Dziobek I., & Poustka F. Brief report: The level and nature of autistic intelligence revisited // *J Autism Dev Disord.* – 2009. – V. 39(4). – P. 678-682.
16. Bourgeois J.A., Coffey S.M., Rivera S.M. et al. A review of fragile X premutation disorders: expanding the psychiatric perspective // *Journal of Clinical Psychiatry.* – 2009. – 70. – P. 852-862.
17. Bourgeron T. A synaptic trek to autism // *Curr Opin Neurobiol.* – 2009. – V. 19. – P. 231-234.
18. Bremer A. Copy number variation characteristics in subpopulations of patients with autism spectrum disorders // *American Journal of Human Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics.* – 2011. – V. 156 (2). – P. 115-124.
19. Brkanac Z., Raskind W.H., Kin B.H. Pharmacology and genetics of autism: implications for diagnosis and treatment // *NIH Public Access.* – 2008. – V. 5. – P. 599-607.
20. Cantor R.M., Yoon J.L., Furr J., Lajonchere C.M. Paternal age and autism are associated in a family-based sample // *Mol Psychiatry.* – 2007. – V. 12(5). – P. 419-21.
21. Carney R.M., Wolpert C.M., Ravan S.A et al. Identification of MeCP2 mutations in a series of females with autistic disorder // *Pediatr Neurol.* – 2003. – V. 28(3). – P. 205-211.
22. Chelly J., Khelifaoui M., Francis F. et al. Genetics and Pathophysiology of Mental Retardation // *Eur J Hum Genet.* – 2006. – V. 14. – P. 701-713.
23. Cheng Y., Sudarov A., Szulc et al. The Engrailed homeobox genes determine the different foliation patterns in the vermis and hemispheres of the mammalian cerebellum // *Development.* – 2010. – V. 137(3). – P. 519-529.
24. Clarke D.F., Roberts W., Daraksan M. The Prevalence of Autistic Spectrum Disorder in Children Surveyed in a Tertiary Care Epilepsy Clinic // *Epilepsia.* – 2005. – V. 46. – P. 1970-1977.
25. Croen L.A., Najjar D.V., Fireman B., Grether J.K. Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders // *Arch Pediatr Adolesc Med.* – 2007. – V. 161(4). – P. 334-40.
26. Danielsson S., Gillberg I.C., Billstedt E. et al. Epilepsy in young adults with autism: a prospective population-based follow-up study of 120 individuals diagnosed in childhood // *Epilepsia.* – 2005. – V. 46(6). – P. 918-923.
27. Durand C.M., Betancur C., Boeckers T.M., Bockmann J. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders // *Nat Genet.* – 2007. – V. 39(1). – P. 25-27.
28. Eagleson K.L., Campbell D.B., Thompson B.L. et al. The autism risk genes MET and PLAUR differentially impact cortical development // *Autism Res.* – 2011. – V. 4(1). – P. 68-83.
29. El-Fishawy P., State M.W. The genetics of autism: key issues, recent findings and clinical implications // *The Psychiatric Clinics of North America.* – 2010. – V. 33. – P. 83-105.
30. Falk R.E., Casas K.A. Chromosome 2q37 deletion: clinical and molecular aspects // *American Journal of Medical Genetics.* – 2007. – V. 145. – P. 357-371.
31. Fatemi S.H., Reutiman T.J., Folsom T.D. mRNA and Protein Levels for GABA Aalpha4, alpha5, beta1 and GABABR1 Receptors are Altered in Brains from Subjects with Autism // *J Autism Dev Disord.* – 2010. – V. 40. – P. 743-750.
32. Fedulov V., Rex C.S., Simmons D.A. et al. Evidence that Long-Term Potentiation Occurs within Individual Hippocampal Synapses during Learning // *J Neurosci.* – 2007. – V. 27. – P. 8031-8039.
33. Fernandez B.A., Roberts W., Chung B. et al. Phenotypic spectrum associated with de novo and inherited deletions and duplications at 16p11.2 in individuals ascertained for diagnosis of autism spectrum disorder // *Journal of Medical Genetics.* – 2010. – V. 47. – P. 195-203.
34. Franke P., Leboyer M., Gansicke M. et al. Genotype-phenotype relationship in female carriers of the permutation and full mutation of FMR-1 // *Psychiatry Research.* – 1998. – V. 80. – P. 113-127.
35. Freitag C.M., Staal W., Klauck S.M. et al. Genetics of autistic disorders: review and clinical implications // *European Child & Adolescent Psychiatry.* – 2010. – V. 19. – P. 169-178.
36. Gardoni F. MAGUK Proteins: New Targets for Pharmacological Intervention in the Glutamatergic Synapse // *Eur J Pharmacol.* – 2008. – V. 585. – P. 147-152.
37. Gepner B., Feron F. Autism: a world changing too fast for a mis-wired brain? // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2009. – V. 33(8). – P. 1227-1242.
38. Graf E.R., Daniels R.W., Burgess R.W. Rab3 Dynamically Controls Protein Composition at Active Zones // *Neuron.* – 2009. – V. 64. – P. 663-677.
39. Guilmatre A., Dubourg C., Mosca et al. Recurrent rearrangements in synaptic and neurodevelopment genes and shared biologic pathways in schizophrenia, autism, and mental retardation // *Archives of General Psychiatry.* – 2009. – V. 66. – P. 947-956.

40. Green, J.J., Hollander E. Autism and oxytocin: new developments in translational approaches to therapeutics // *Neurotherapeutics*. – 2010. – V. 7. – P. 250-257.
41. Gregory S.G., Connelly J.J., Towers A.J. et al. Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism // *BMC Med*. – 2009. – V. 22. – P. 62.
42. Hagerman R.J. Fragile X syndrome. In S.B. Cassidy & J.E. Allanson (eds.) *Management of Genetic Syndromes*, 2005. – pp. 251-263.
43. Hamdan F.F., Gauthier J., Araki Y., et al Excess of De Novo Deleterious Mutations in Genes Associated with Glutamatergic Systems in Nonsyndromic Intellectual Disability // *Am J Hum Genet*. – 2011. – V. 88. – P. 306-316.
44. Hayashi M.K., Tang C., Verpelli C., Narayanan R., The Postsynaptic Density Proteins Homer and Shank Form a Polymeric Network Structure // *Cell*. – 2009. – V. 137. – P. 159-171.
45. Hessler D., Rivera S.M., Reiss, A.L. The neuroanatomy and neuroendocrinology of fragile X syndrome // *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. – 2004. – V. 10. – P. 17-24.
46. Hogart A., Wu D., LaSalle J.M., Schanen M.C. The comorbidity of autism with the genomic disorders of chromosome 15q11.2-q13 // *Neurobiology of Disease*. – 2010. – V. 38. – P. 181-191.
47. Hughes J.R., Melyn M. EEG and Seizures in Autistic Children and Adolescents: Further Findings with Therapeutic Implications // *Clin EEG Neurosci*. – 2005. – V. 36. – P. 15-20.
48. Hutsler, J.J., Zhang H. Increased dendritic spine densities on cortical projection neurons in autism spectrum disorders // *Brain Res*. – 2009. – V. 1309. – P. 83-94.
49. Hynes K., Tarpey P., Dibbens L.M., et al. Epilepsy and Mental Retardation Limited to Females with PCDH19 Mutations can Present De Novo Or in Single Generation Families // *J Med Genet*. – 2010. – V. 47(3). – P. 211-6.
50. Insel T.R. The challenge of translation in social neuroscience: a review of oxytocin, vasopressin and affiliative behavior // *Neuron*. – 2010. – V. 65. – P. 768-779.
51. Kaufman L., Ayub M., Vincent J.B. The Genetic Basis of Non-Syndromic Intellectual Disability: A Review // *J Neurodev Disord*. – 2010. – V. 2. – P. 182-209.
52. Kim H.G., S. Kishikawa A.W. Higgins et al. Disruption of neuroligin 1 associated with autism spectrum disorder // *Am J Hum Genet*. – 2008. – V. 82(1). – P. 199-207.
53. Kogan M.D., Blumberg S.J., Schieve L.A. Prevalence of Parent-Reported Diagnosis of Autism Spectrum Disorder among Children in the US, 2007 // *Pediatrics*. – 2009. – V. 124. – P. 1395-1403.
54. Kumar R.A., Christian S.L. Genetics of autism spectrum disorders // *Current Neurology and Neuroscience Reports*. – 2009. – V. 9. – P. 188-197.
55. Lee H.J., Macbeth A.H., Pagani J.H. et al. Oxytocin: The great facilitator of life // *Progress in Neurobiology*. – 2009. – V. 88. – P. 127-151.
56. Lichtenstein P., Carlstrom E., Rastam M. et al. The genetics of autism spectrum disorders and related neuropsychiatric disorders in childhood // *American Journal of Psychiatry*. – 2010. – V. 167. – P. 1357-1363.
57. Lintas C., Persico A.M. Autistic phenotypes and genetic testing: state-of-the-art for the clinical geneticist // *Journal of Medical Genetics*. – 2009. – V. 46. – P. 1-8.
58. Malaspina D., Reichenberg A., Weiser M., et al. Paternal age and intelligence: implications for age-related genomic changes in male germ cells // *Psychiatr Genet*. – 2005. – V. 15(2). – P. 117-125.
59. Manzi B., Loizzo A.L., Giana G., Curatolo, P. Autism and metabolic diseases // *Journal of Child Neurology*. – 2008. – V. 23. – P. 307-314.
60. Marco E.L., Skuse D.H. Autism-lessons from the X chromosome // *Scan*. – 2006. – V. 1. – P. 183-193.
61. Matijevic T., Knezevic J., Slavica M., Pavelic J. Rett Syndrome: from the gene to the disease // *European Neurology*. – 2009. – V. 61. – P. 3-10.
62. Matuszek G., Talebizadeh Z. Autism genetic database (AGD): a comprehensive database including autism susceptibility gene-CNV's integrated with known noncoding RNAs and fragile sites // *BMC Medical Genetics*. – 2009. – V. 10. – P. 102.
63. McBride K.L., Varga E.A., Pastore M.T., Confirmation Study of PTEN Mutations among Individuals with Autism Or Developmental delays/mental Retardation and Macrocephaly // *Autism Res*. – 2010. – V. 3. – P. 137-141.
64. Miller D.T. Microdeletion/duplication at 15q13.2q13.3 among individuals with features of autism and other neuropsychiatric disorders // *Journal of Medical Genetics*. – 2009. – V. 46. – N. 4. – P. 242-248.
65. Miles J.H., Hadden L.L., Takahashi T.N., Hillman R.E. Head Circumference is an Independent Clinical Finding Associated with Autism // *Am J Med Genet*. – 2000. – V. 95. – P. 339-350.
66. Miles J.H., Hillman R.E. Value of a Clinical Morphology Examination in Autism // *Am J Med Genet*. – 2000. – V. 91. – P. 245-253.
67. Miles J.H., Takahashi T.N., Bagby S., Essential Versus Complex Autism: Definition of Fundamental Prognostic Subtypes // *Am J Med Genet*. – 2005. – V. 135. – P. 171-180.

68. Morrow E.M., Yoo S.Y., Flavell S.W. et al. Identifying autism loci and genes by tracing recent shared ancestry // *Science*. – 2008. – V. 321(5886). – P. 218-223.
69. Moessner R., Marshall C.R., Sutcliffe J.S. et al. Contribution of SHANK3 mutations to autism spectrum disorder // *Am J Hum Genet*. – 2007. – V. 81(6). – P. 1289-97.
70. Muhle R., Trentacoste S.V., Rapin I. The genetics of autism // *Pediatrics*. – 2004. – V. 113(5). – P. 472-486.
71. Nasrallah F., Feki M., Kaabachi N. Creatine and creatine deficiency syndromes: biochemical and clinical aspects // *Pediatric Neurology*. – 2010. – V. 42. – P. 163-171.
72. Niklasson L., Rasmussen P., Oskarsdottir S., Gillberg C. Autism, ADHD, mental retardation and behavior problems in 100 individuals with 22q11 deletion syndrome // *Research in Developmental Disabilities*. – 2009. – V. 30. – P. 763-773.
73. Noor A., Whibley A., Marshall C.R. et al. Disruption at the PTCHD1 Locus on Xp22.11 in Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability // *Sci Transl Med*. – 2010. – V. 2(49). – P. 49-68.
74. Pavlowsky A., Gianfelice A., Pallotto M., et al. A Postsynaptic Signaling Pathway that may Account for the Cognitive Defect due to IL1RAPL1 Mutation // *Curr Biol*. – 2010. – V. 20. – P. 103-115.
75. Paylor R., Glaser B., Mupo A. et al. Tbx1 haploinsufficiency is linked to behavioral disorders in mice and humans: implications for 22q11 deletion syndrome // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2006. – V. 103. – P. 7729-7734.
76. Pinto D., Pagnamenta A.T., Klei L., et al. Functional Impact of Global Rare Copy Number Variation in Autism Spectrum Disorders // *Nature*. – 2010. – V. 466(7304). – P. 368-72.
77. Piven J., Arndt S., Bailey J., Andreasen N. Regional brain enlargement in autism: a magnetic resonance imaging study // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. – 1996. – V. 35(4). – P. 530-6.
78. Puleo C.M., Reichenberg A., Smith C.J. et al. Do autism related personality traits explain higher paternal age in autism? // *Mol Psychiatry*. – 2008. – V. 13(3). – P. 243-4.
79. Rauch A., Hoyer J., Guth S. et al. Diagnostic Yield of various Genetic Approaches in Patients with Unexplained Developmental Delay Or Mental Retardation // *Am J Med Genet A*. – 2006. – V. 140. – P. 2063-2074.
80. Raymond G.V., Bauman M.L., Kemper T.L. Hippocampus in autism: a Golgi analysis // *Acta Neuropathol*. – 1996. – V. 91(1). – P. 117-9.
81. Redies C. Cadherins in the central nervous system // *Prog Neurobiol*. – 2000. – V. 61(6). – P. 611-648.
82. Rubenstein J.L., Merzenich M.M. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems // *Genes, Brain & Behavior*. – 2003. – V. 2(5). – P. 255-267.
83. Rujescu D., Ingason A., Cichon S. et al. Disruption of the neurexin 1 gene is associated with schizophrenia // *Hum Mol Genet*. – 2009. – V. 18(5). – P. 988-96.
84. Salomons G.S., van Dooren S.J.M., Verhoeven N.M., et al. X-linked creatine transporter defect: an overview // *Journal of Inherited Metabolic Disorders*. – 2003. – V. 26. – P. 309-318.
85. Sebat J. Strong association of de novo copy number mutations with autism // *Science*. – 2007. – V. 316(5823). – P. 445-449.
86. Shprintzen R.J. Velo-cardio-facial syndrome: a distinctive behavioural phenotype // *Mental Retardation and Developmental Disabilities*. – 2000. – V. 6. – P. 142-147.
87. Steiner C.E., Guerreiro M.M., Marques-de-Faria A.P. Brief Report: Acrocallosal Syndrome and Autism // *J Autism Dev Disord*. – 2004. – V. 34. – P. 723-726.
88. Spence S.J., Schneider M.T. The Role of Epilepsy and Epileptiform EEGs in Autism Spectrum Disorders // *Pediatr Res*. – 2009. – V. 65. – P. 599-606.
89. Stromme P., Mangelsdorf M.E., Scheffer I.E., Gecz J. Infantile Spasms, Dystonia, and other X-Linked Phenotypes Caused by Mutations in Aristaless Related Homeobox Gene, ARX // *Brain Dev*. – 2002. – V. 24. – P. 266-268.
90. Tuchman R. and Rapin I. Epilepsy in Autism // *Lancet Neurol*. – 2002. – V. 1. – P. 352-358.
91. Verhoeven W.M.A., Tuinier S., van der Burgt I. Top-down or bottom-up: contrasting perspectives on psychiatric diagnoses // *Biologics: Targets & Therapy*. – 2008. – V. 2. – P. 409-417.
92. Verhoeven W.M.A., Csepan R., Marcelis C. et al. Sanfilippo B in an elderly female psychiatric patient: a rare but relevant diagnosis in presenile dementia // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2010. – V. 122. – P. 162-165.
93. Vernes S.C., Newbury D.F., Abrahams B.S. et al. A functional genetic link between distinct developmental language disorders // *N Engl J Med*. – 2008. – V. 359(22). – P. 2337-2345.
94. Vogels A., Verhoeven W.M.A., Tuinier S. et al. The psychopathological phenotype of velo-cardio-facial syndrome // *Annales de Genetique*. – 2002. – V. 45. – P. 89-95.
95. Volkmar F.R., Szatmari P., Sparrow S.S. Sex Differences in Pervasive Developmental Disorders // *J Autism Dev Disord*. – 1993. – V. 23. – P. 579-591.

96. Vorstman J.A.S., Morcus M.E.J., Duijff S.N et al. The 22q11.2 deletion in children: high rate of autistic disorders and early onset of psychotic symptoms // Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. – 2006. – V. 45. – P. 1104-1113.
97. Wang K., Zhang H., Ma D. et al. Common genetic variants on 5p14.1 associate with autism spectrum disorders // Nature. – 2009. – V. 459(7246). – P. 528-533.
98. Weiss L.A., Arking D.E., The Gene discovery Project of Johns Hopkins & The Autism Consortium. A genome-wide linkage and association scan reveals novel loci for autism // Nature. – 2009. – V. 461. – P. 802-808.
99. Weissman J.R., Kelley R.I., Bauman M.L. et al. Mitochondrial disease in autism spectrum disorder patients: a cohort analysis // Plos One. – 2008. – V 3. – e3815.
100. Wiznitzer M. Autism and tuberous sclerosis // Journal of Child Neurology. – 2004. – V. 19. – P. 675-679.
101. Zecavati N., Spence S.J. Neurometabolic disorders and dysfunction in autism spectrum disorders // Current Neurology and Neuroscience Reports. – 2009. – V. 9. – P. 129-136.
102. Zoghbi H.Y., Warren S.T. Neurogenetics: advancing the "next-generation" of brain research // Neuron. – 2010. – V. 68(2). – P. 165-73.

Базы данных по аутизму:

www.mindspec.org/autdb.html

<http://projects.tcag.ca/ASD/>

<http://wren.bcf.ku.edu/>