

Цитогенетические, молекулярно-цитогенетические и клинико-генеалогические исследования матерей детей с аутизмом: поиск семейных генетических маркеров аутистических расстройств

Д.б.н., проф., рук. лаб. С.Г. ВОРСАНОВА^{1,2}, к.б.н., в.н.с. В.Ю. ВОИНОВА², к.б.н., с.н.с. И.Ю. ЮРОВ¹, н.с. О.С. КУРИННАЯ^{1,2}, к.б. н., в.н.с. И.А. ДЕМИДОВА^{1,2}, д.б.н., рук. лаб. Ю.Б. ЮРОВ¹

Cytogenetic, molecular cytogenetic, clinical and genealogical study of mothers of children with autism: a search for family genetic markers of autistic disorders

S.G. VORSANOVA, V.Y. VOINOVA, I.Y. IOUROV, O.S. KURINNAYA, I.A. DEMIDOVA, Y.B. YUROV

¹Научный центр психического здоровья РАМН, Москва; ²Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

С помощью современных цитогенетических и молекулярно-цитогенетических методов исследования хромосом человека проведен анализ хромосомных аномалий и вариантов, а также клинико-генеалогических данных у матерей детей с аутистическими расстройствами. Было обнаружено, что у таких матерей по сравнению с контрольной группой наблюдается повышенная частота хромосомных аномалий (в основном мозаичные формы с участием хромосомы X) и частота 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. Обнаружена высокая частота пороков развития в родословных матерей с хромосомными вариантами. Сделан вывод, 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.

Ключевые слова: аутизм, генетика аутизма, хромосомные аномалии, хромосомные варианты.

Using modern cytogenetic and molecular cytogenetic techniques towards the study of human chromosomes, an analysis of chromosomal abnormalities/chromosomal variations as well as clinical and genealogical data in mothers of children with autism has been performed. It has been shown that mothers of autistic children exhibit an increased incidence of chromosomal abnormalities (mainly mosaic forms involving chromosome X) and an increased occurrence of chromosomal variations compared to controls. The analysis of genotype-phenotype correlations revealed the increase in the frequency of cognitive disturbances and spontaneous abortions in mothers of children with autism as well as the higher frequency of mental retardation, early death and reproductive problems in the pedigrees. The high frequency of congenital malformations in the pedigrees of mothers with chromosomal variations was observed as well. Taking into account the data obtained, we have concluded that cytogenetic and molecular cytogenetic studies of mothers of children with autism are obligatory for detection of possible genetic causes of autism and genetic counseling of families with children affected with autistic disorders.

Key words: autism, genetics of autism, chromosomal abnormalities, chromosomal variations.

Аутизм является клинически гетерогенным и одним из наиболее распространенных детских психических заболеваний. За последние десятилетия отмечается рост частоты выявления этого заболевания. Так, в 1986 г. суммарная частота аутизма составляла 1:5000, в 2000 г. — 1:250 [1, 4, 14, 20, 32]. В связи с этим в последнее десятилетие это заболевание стало объектом повышенного внимания психиатров, генетиков и педиатров. Аутизм, или аутистические расстройства, — группа заболеваний, для которых характерны нарушения в виде значительных затруднений в социальных взаимодействиях и коммуникации, ограниченность и стереотипность поведения, интересов и дей-

ствий. Критерии диагностики аутистических расстройств описаны в DSM-IV и МКБ-10. Как правило, аутистические расстройства принято рассматривать как обобщающий термин, включающий классическую форму аутизма, синдром Аспергера, недифференцированные формы аутизма и нервно-психической регрессии, а также синдром Ретта [1, 32, 33]. Между этими формами существуют значительные отличия в степени тяжести симптомов и особенностях развития лингвистических навыков, когнитивного и социального поведения на ранних стадиях развития. Так, например, у детей с «классическим» аутизмом отмечаются незначительные отклонения развития в воз-

расте до 3 лет; при синдроме Аспергера — значительные нарушения социального взаимодействия, ограниченность и стереотипность поведения, интересов и деятельности с очевидно нормальным лингвистическим и когнитивным развитием в период до 3 лет. Для синдрома Ретта характерны признаки тяжелой наследственной энцефалопатии, приводящей к глубокой инвалидности уже в первые годы жизни. При синдроме Ретта, обусловленном мутациями гена-регулятора МЕСР2, кодирующего метил-СрG-связывающий белок 2 (MeCP2), выявляются также хромосомные аномалии и нарушения. К последним относится особый тип поздно реплицирующейся хромосомы X, так называемый тип С, выявляемый только при синдроме Ретта и используемый как диагностический тест в доклинический период развития заболевания [2, 11, 13, 36, 37]. Причем, генные мутации при этом синдроме обнаруживаются у 82% детей в российской когорте [13], а тип С — у 95% [2, 4, 37].

Аутизм был впервые выделен американским врачом Л. Каннером [30]. Он описал детей с задержкой психоречевого развития, заметной социальной изолированностью, необъяснимыми с учетом уровня развития этих детей, и назвал этот синдром «инфантильным аутизмом», частично основываясь на критериях шизофрении [18], где также описывается утрата социальных интересов. В то же время австрийский психиатр Аспергер [16] описал подобных пациентов с «аутистической психопатией» и нормальными интеллектуальными способностями. Он отметил также, что отцы этих пациентов казались отстраненными и социально изолированными. Оба исследователя независимо друг от друга предположили генетическую природу заболевания. Нами было показано [5, 38] увеличение частоты хромосомных вариантов (или хромосомный гетероморфизм) у матерей детей с идиопатической формой аутизма. В настоящее время наследственный характер аутистических расстройств не вызывает сомнения. Среди генетических факторов, определяющих патогенез аутизма, отмечают мутации в генах хромосомы X, ряд неспецифических хромосомных аномалий, выделяя при этом хромосомы 7 и 15, повышенную частоту вариабельности гетерохроматиновых районов хромосом [4, 6, 11, 15, 19, 27]. В целом хромосомные аномалии удается выявить в 10—14% случаев аутизма, а гетероморфизм хромосом (хромосомные варианты) — в 60% [5, 6, 19, 25, 27, 38]. Однако в большинстве описанных случаев эпидемиологические данные по хромосомным аномалиям и вариантам при аутизме отсутствуют. Многими авторами [5, 19, 38] обсуждается вопрос о значимости хромосомных аномалий и нарушений в патогенезе аутизма. С учетом того, что хромосомные варианты выявляются в 60% случаев, а хромосомные аномалии или перестройки — у 5—14% детей с аутизмом и описаны для многих хромосом, специальные исследования были проведены с целью выявления генов-кандидатов аутизма путем детального анализа генного состава районов с хромосомными нарушениями [19, 20]. Наиболее часто (примерно в 1% случаев) хромосомные перестройки затрагивают участок 15q11-13. В большинстве случаев это дупликация материнского происхождения или дополнительная хромосома с инвертированной дупликацией [31, 34]. Фенотип при данной дупликации или инверсии характеризуется частыми приступами эпилепсии в детстве, мышечной гипотонией и нарушениями моторной координации в сочетании с умственной отста-

лостью (от умеренной до тяжелой степени) и задержкой психоречевого развития или отсутствием речи. Среди дополнительных нарушений поведения часто отмечают высокую гиперактивность [34].

Известно, что делеции отцовской или материнской хромосомы 15 в участке q11-13 связаны с синдромами Ангельмана, Прадера—Вилли и геномным импринтингом. Поскольку делеции участка 15q11-13 материнского происхождения при синдроме Ангельмана клинически более похожи на аутистические расстройства, это позволило предположить возможное участие генов унаследованного от матери участка 15q11-13 в возникновении аутизма. Рассматривались также делеции в участках 2q37, 7q31 и 22q11 на их возможную причастность к возникновению аутизма. Результаты исследований по сцеплению делеций 2q37, сопровождающихся аномалиями развития, гипотонией, заболеваниями почек, брахидактилией и аутизмом, скорее указывают на возможное сцепление с участками 2q1-q33 [17, 20, 23, 34, 40]. При делециях хромосомы 7 не обнаружены гены-кандидаты, связанные с аутизмом. При микроделеционных синдромах, ассоциированных с участком 22q11.2 (велокардиофациальный синдром и синдром Ди Джорджи), описаны признаки аутизма [22]. С другой стороны, в исследовании более 100 пациентов с классическим аутизмом ни в одном случае не выявлена делеция 22q11.2. В настоящее время в отдельных публикациях указывается, что причиной аутизма может быть делеция в участке 22q13.3. Кроме названных выше хромосом, исследовали аномалии хромосом 6, 17, X и их связь с аутизмом. При исследовании генов-кандидатов, предположительно связанных с перечисленными хромосомами, не получено однозначных результатов [19, 20, 27, 29, 40, 41]. Высокая частота аутизма среди детского населения и тяжелая клиническая картина при многих формах аутизма заставляет ученых выявлять и изучать цитогенетические, генетические и нейробиологические маркеры этого заболевания как у детей, так и родителей. Показана высокая частота вариабельности гетерохроматиновых районов отдельных хромосом у детей с аутистическими расстройствами (59,4%) и их родителей (61,1%) [6]. Причем у матерей хромосомные варианты встречаются намного чаще (в 2—2,5 раза), чем у отцов. Кроме того, показано, что у матерей часто наблюдают хромосомные аномалии, которые могут быть связаны с аутистическими расстройствами у их детей [38]. Следует заметить, что анализ хромосомных аномалий и вариабельности околоцентромерных участков отдельных хромосом у матерей детей с аутизмом до настоящего времени не проводился.

Цель работы — идентификация возможных ассоциаций хромосомных аномалий, хромосомных вариантов и клинико-генеалогических данных у матерей с аутистическими расстройствами и аутизмом у их детей с помощью современных цитогенетических и молекулярно-цитогенетических методов исследования хромосом человека.

Материал и методы

Обследовали репрезентативную группу из 96 матерей детей с аутизмом. У детей этих матерей, кроме аутизма, наблюдали умственную отсталость различной степени тяжести, задержку психомоторного и/или психоречевого развития (ЗПМР и/или ЗППР). Возраст обращения мате-

рей в генетическую консультацию варьировал от 24 до 60 лет (в среднем 33,5 года). Средний возраст в период рождения ребенка с аутизмом составил 27,4 года (от 17 до 45 лет). В работе анализировали только клетки матерей детей с неизвестной генетической причиной заболевания, включая синдром Аспергера. Матери детей с известной генетической причиной при диагнозе синдрома Ретта, умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X (синдром FRAXA), туберозного склероза, синдромов Лемли—Опитца, Сотоса, Вильямса, Ангельмана и других известных моногенных синдромов не были включены в данное исследование.

Контрольную группу составили 59 женщин, не имевших детей с аутистическими расстройствами, в возрасте от 24 до 48 лет (в среднем 33,2 года).

Диагноз аутизма был установлен у всех детей на основании критериев DSM-IV [21]. С целью исследования корреляций между генотипом и фенотипическими признаками проведен анализ 96 родословных матерей детей с аутизмом, сведений о состоянии здоровья 1991 их родственника.

Цитогенетические и молекулярно-цитогенетические исследования проводили согласно ранее описанным методам [3, 4, 10, 24, 36, 39]. Препараты метафазных хромосом получали из лимфоцитов периферической крови, культивируемых *in vitro* по стандартному протоколу. Цитогенетический анализ проводили на хромосомных препаратах под световым микроскопом при увеличении $\times 1125$. В каждом случае анализировали не менее 20 клеток с применением дифференциального окрашивания хромосом по длине (G- и обязательно C-методы) [4]. Помимо хромосомных аномалий, в кариотипе учитывали вариабельность гетерохроматиновых районов отдельных хромосом — так называемые «хромосомные варианты», проявляющиеся увеличением или уменьшением околоцентромерного гетерохроматинового района одного из гомологов, а также инверсии этих районов (хромосомный гетероморфизм). Оценку хромосомных вариантов проводили по принятым методам [6]. При молекулярно-цитогенетическом исследовании применяли флюоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH) и оригинальные ДНК-пробы, специфически маркирующие вариабельные участки гетерохроматина хромосом 1, 9 и 16 [10, 24, 35, 42]. Детекцию флюоресцентных сигналов проводили с использованием флюоресцентного микроскопа, оборудованного соответствующим набором фильтров и системой компьютерного анализа изображения. При количественной оценке гибридизационных сигналов и сравнении хромосомных вариантов у матерей детей с аутизмом и в контрольной группе использовали оригинальный протокол быстрой количественной FISH [24, 42, 43].

При статистической обработке данных применяли стандартные для медико-биологических исследований критерии (χ^2 Пирсона и *t*-критерий Стьюдента).

Результаты и обсуждение

После проведенных цитогенетических и молекулярно-цитогенетических исследований у 16 (17,8%) матерей детей с аутизмом обнаружены хромосомные аномалии, которые представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у 15 матерей обнаружены мозаичные формы синдромов, связанных с аномалиями поло-

вых хромосом, включая синдромы Шерешевского—Тернера, трисомии хромосомы X, а также дополнительные маркерные хромосомы, происхождение которых было также от хромосомы X. Кроме того, у одной из матерей была дупликация хромосомы 21 в участке q21 во всех клетках (см. табл. 1, №3), еще у одной — моносомия хромосомы 18 в одном из пяти мозаичных клонов (см. табл. 1, №13). Аномальные клоны присутствовали в небольшом числе клеток — от 4 до 25%. В одном случае хромосомной аномалии (см. табл. 1, №4) как у матери, так и у ребенка выявлена и хромосомная нестабильность, которая проявлялась в виде дополнительных неспецифических транслокаций и микроделеций различных хромосом. Следует отметить, что в половине из 16 случаев хромосомных аномалий обнаружены и хромосомные варианты (см. табл. 1, №2, 8, 9, 10, 13, 14, 15, 16; рис. 1), и в 3 случаях хромосомные аномалии у матерей и детей были идентичны (см. табл. 1, №7, 13, 16). Идентичная у матери и ребенка нестабильность хромосом в виде неспецифических моносомий, транслокаций и микроделеций наблюдалась в 2 случаях, один из которых был с нормальным кариотипом. Изменения размеров гетерохроматиновых околоцентромерных районов хромосом (экстремальное увеличение или уменьшение, а также их инверсии) выявлены у 62 (64,6%) матерей (включая 8 матерей с аномалиями хромосом). Сочетанные варианты встречались в 22 случаях, максимальное число вариантов у индивидуума было 5. Число вариантов на индивидуума соответствовало 1,58. Число и типы вариантов по индивидуальным хромосомам и группам представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2 и рис. 2, с наибольшей частотой варианты встречались по хромосоме 9 (17%, учитывая сочетанные варианты — 37,8%) и по хромосоме 1 (12%, учитывая сочетанные варианты — 25,5%). В сочетанном виде хромосомные варианты встречались в 35% случаев. В контрольной группе хромосомных аномалий обнаружено не было, хромосомные варианты в виде 1qh+ и 9qh+ встречались в 3 (5,1%) из 59 случаев. Общая частота хромосомных

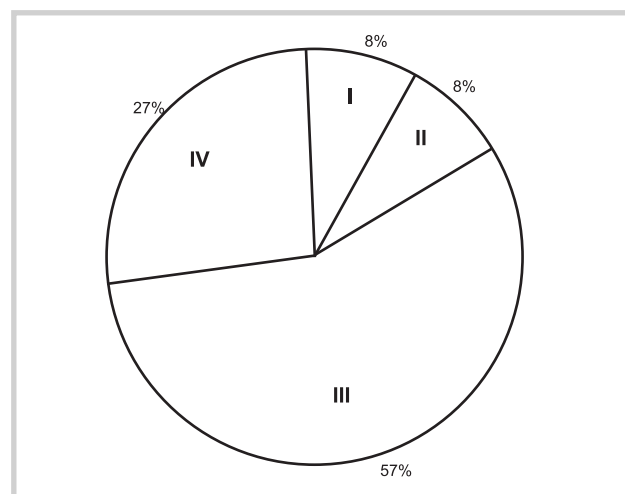


Рис. 1. Частота хромосомных аномалий, вариантов и их сочетания у матерей детей с аутизмом.

I — кариотип с хромосомными аномалиями без хромосомных вариантов; II — кариотип с хромосомными аномалиями и вариантами; III — кариотип с хромосомными вариантами; IV — нормальный кариотип (без хромосомных аномалий и вариантов).

Таблица 1. Результаты цитогенетических и молекулярно-цитогенетических исследований матерей детей с аутизмом

№	Возраст*	Показания к исследованию	Кариотип
<i>Матери детей с хромосомными аномалиями и вариантами хромосом</i>			
1	32 года (25*)	мать ребенка с аутизмом	47,XXX/46,XX
2	47 лет (35*)	мать ребенка с ранней формой аутизма	45,X,lqh-,9phqh,16qh-/46,XX,lqh-,9phqh,16qh-
3	29 лет (21*)	мать ребенка с ранней формой аутизма	46,XX,dup(21)(q21q21)
4	27 лет (23*)	мать ребенка с задержкой речи до 4 лет, аутизмом и со- хранным интеллектом; у матери — дисфункция яичников	45,X/46,XX обнаружена хромосомная нестабильность
5	32 года (28*)	мать ребенка с ранней формой аутизма	45,X/47,XX,+mar(der(X)/46,XX
6	42 года (26*)	мать ребенка с аутизмом и умственной отсталостью	47,XXX/45,X/46,XX
7	35 лет (31*)	мать ребенка с ЗПРР** и аутизмом	45,X/46,XX
8	31 год (22*)	мать ребенка с аутизмом	45,X,9phqh/ 47,XXX,9phqh/46,XX,9phqh
9	32 года (28*)	мать ребенка с аутизмом	45,X,9ph/47,XXX,9ph/48,XXXX,9ph/46,XX,9ph
10	29 лет (25*)	мать ребенка с ранней формой аутизма; у матери — высокий рост, микроцефалия, маленькая нижняя челюсть	45,X,lphqh/46,XX,lphqh
11	35 лет (27*)	мать ребенка с ранней формой аутизма	47,XXX/46,XX
12	33 года (29*)	мать ребенка с аутизмом	45,X/46,XX
13	35 лет (29*)	мать ребенка с ранней формой аутизма	45,X,22pstk+/47,XX,+18,22pstk+/ 47,XXX,22pstk+/45,XX,-18, 22pstk+/46,XX,22pstk+
14	27 лет (22*)	мать ребенка с ЗПРР и аутизмом	45,X,lphqh/46,XX,lphqh
15	29 лет (25*)	мать ребенка с атипичной формой аутизма	45,X,21pss/46,XX,21pss
16	37 лет (33*)	мать ребенка с ЗПРР и аутизмом	45,X,9qh-/47,XXX,9qh-/46,XX,9qh-
<i>Матери детей с вариантами хромосом, без хромосомных аномалий</i>			
17	30 лет (28*)	мать ребенка с аутизмом и МАР***	46,XX,lqh-
18	27 лет (21*)	мать ребенка с ЗПРР и аутизмом	46,XX,lphqh
19	27 лет (23*)	мать ребенка с ЗПРР и ранним аутизмом	46,XX,lphqh
20	38 лет (29*)	мать ребенка с ЗПРР и аутизмом	46,XX,lphqh
21	34 года (29*)	мать ребенка с ЗПРР и аутизмом	46,XX,lphqh
22	27 лет (22*)	мать ребенка с ранней формой аутизма	46,XX,lphqh
23	34 года (27*)	мать ребенка с умственной отсталостью и аутистически- ми чертами	46,XX,lphqh
24	33 года (27*)	мать ребенка с аутизмом, ЗПРР, МАР	46,XX,lphqh
25	29 лет (22*)	мать ребенка с аутизмом	46,XX,lphqh
26	30 лет (22*)	мать ребенка с аутизмом	46,XX,9qh+
27	40 лет (35*)	мать ребенка с аутизмом	46,XX,9ph

См. продолжение табл. 1 на след. стр.

Таблица 1 (продолжение)

№	Возраст*	Показания к исследованию	Кариотип
28	30 лет (25*)	мать ребенка с аутизмом	46,XX,9qh-
29	47 лет (23*)	мать ребенка с синдромом Аспергера	46,XX,9qh-
30	31 год (27*)	мать ребенка с аутизмом	46,XX,9phqh
31	37 лет (30*)	мать ребенка с аутизмом	46,XX,9phqh
32	35 лет (27*)	мать ребенка с синдромом Аспергера и аномалиями кистей	46,XX,9qh-
33	32 года (25*)	мать ребенка с ЗПР**** и аутизмом	46,XX,9qh+
34	30 лет (27*)	мать ребенка с ЗПР и аутизмом	46,XX,9phqh
35	30 лет (26*)	мать ребенка с ЗПР и аутизмом	46,XX,9phqhqh+
36	31 год (26*)	мать ребенка с ЗПР и аутизмом	46,XX,9phqh
37	26 лет (23*)	мать ребенка с ранней формой аутизма	46,XX,9phqh
38	27 лет (22*)	мать ребенка с аутизмом и пороком головного мозга	46,XX,9qh+
39	43 года (36*)	мать ребенка с аутизмом и умственной отсталостью	46,XX,9phqh
40	40 лет (34*)	мать ребенка с ЗПРР и аутизмом	46,XX,16qh-
41	41 год (33*)	мать ребенка с ЗПРР и аутизмом	46,XX,16qh-
42	28 лет (25*)	мать ребенка с ЗПРР и аутизмом	46,XX,16qh-
43	24 года (21*)	мать ребенка с аутизмом и МАР	46,XX,16qh-
44	35 лет (30*)	мать ребенка с аутизмом	46,XX,13pstk+
45	32 года (26*)	мать ребенка с ЗПРР и аутизмом	46,XX,13pstk+
46	40 лет (38*)	мать ребенка с аутизмом	46,XX,15cenh+
47	25 лет (21*)	мать ребенка с ранней формой аутизма	46,XX,15phqh
48	25 лет (19*)	мать ребенка с аномалиями поведения	46,XX,20ph+
49	26 лет (17*)	мать ребенка с аутизмом	46,XX,21ps+
50	35 лет (32*)	мать ребенка с умственной отсталостью и аутизмом	46,XX,1phqh,9phqh
51	24 года (20*)	мать ребенка с аутизмом	46,XX,1phqh,9phqh,16qh-
52	48 лет (45*)	мать ребенка с ЗПРР и аутизмом	46,XX,1phqh,9phqh,2phqh
53	38 лет (33*)	мать ребенка с ранней формой аутизма	46,XX,1phqhqh-,9qh-,21pstk+
54	35 лет (29*)	мать ребенка с аутизмом	46,XX,1qh-,9qh-,15pss,16qh-
55	32 года (23*)	мать ребенка с аутизмом; у матери — хронический пиелонефрит, косоглазие, дальновзоркость, ожирение, микроцефалия (обучалась в интернате для детей-инвалидов)	46,XX,1phqh,16qh-

См. продолжение табл. 1 на след. стр.

Таблица 1 (продолжение)

№	Возраст*	Показания к исследованию	Кариотип
56	39 лет (36*)	мать ребенка с ранней формой аутизма, гидронефрозом, задержкой физического развития; у матери — косоглазие, признаки преждевременного старения, гирсутизм на руках, врожденный порок сердца	46,XX,1phqh,15cenh+
57	39 лет (34*)	мать ребенка с ранней формой аутизма	46,XX,1qh-,22cenh+
58	36 лет (25*)	мать ребенка с ранней формой аутизма, лицевыми аномалиями, микроцефалией	46,XX,1phqh,12cenh+
59	33 года (27*)	мать ребенка с ЗППР и аутизмом	46,XY,1phqh,9phqh,13pss, 14pss,17ph+
60	29 лет (23*)	мать ребенка с аутизмом	46,XY,1phqh,14pstк+,15pss
61	31 год (26*)	мать ребенка с ранней формой аутизма	46,XX,1phqh,9phqh
62	34 года (27*)	мать ребенка с ЗППР и аутизмом	46,XX,9phqh,16qh+
63	34 года (27*)	мать ребенка с ранней формой аутизма	46,XX,9phqh,9qh+,16qh-
64	34 года (29*)	мать ребенка с ранней формой аутизма	46,XX,9qh+,22pstк+
65	30 лет (23*)	мать ребенка с аутизмом	46,XX,9ph,9phqh
66	31 год (27*)	мать ребенка с ранней формой аутизма и МАР	46,XX,9phqh,9qh+
67	37 лет (27*)	мать ребенка с аутизмом и МАР; у матери — сниженный интеллект, асимметрия прикуса	46,XX,9phqh,13pstк+ps+
68	33 года (29*)	мать ребенка с ранней формой аутизма	46,XX,9qh-,16qh-
69	36 лет (32*)	мать ребенка с ранней формой аутизма	46,XX,14pss,15pstк+
70	29 лет (25*)	мать ребенка с аутизмом и МАР	46,XX,15phqhcenh+

Примечание. * — возраст матери в момент рождения ребенка; ЗППР** — задержка психоречевого развития; МАР*** — микроаномалии развития; ЗПР**** — задержка психического развития.

Таблица 2. Обнаруженные хромосомные варианты (включая сочетанные) у матерей детей с аутизмом и их частоты

Группа хромосом	Хромосома	Хромосомные варианты		
		типы	общее число по отдельным хромосомам* (частота, %)	общее число по группам* (частота, %)
A	1	qh-; qh+; phqh	25 (25,5)	25 (25,5)
C	9	qh-; qh+; phqh; ph	37 (37,8)	38 (38,8)
	12	cenh+	1 (1)	
D	13	pstk+; ps+; pss	5 (5,1)	16 (16,3)
	14	pstk+; pss	3 (3,1)	
	15	pstk+; pss; cenh+; phqh	8 (8,1)	
E	16	qh-; qh+	11 (11,2)	12 (12,2)
	17	ph+	1 (1)	
F	20	ph+	1 (1)	1 (1,0)
G	21	pstk+; ps+; pss	3 (3,1)	6 (6,2)
	22	pstk+; cenh+	3 (3,1)	
Итого	11	26	98 (100)	98(100)

Примечание. * — при определении частоты гетероморфизма отдельных хромосом включались и сочетанные хромосомные варианты.

вариантов в контрольной и обследованной группах достоверно отличалась друг от друга ($p<0,05$). Молекулярно-цитогенетическое исследование вариантов хромосом на примере хромосомы 1 (рис. 3) полностью подтвердило данные, полученные в ходе цитогенетического анализа, а также способствовало оценке числа копий ДНК при увеличении околоцентромерного блока хромосомы 1. При использовании проб ДНК на α - и классическую сателлитную ДНК показано, что увеличение околоцентромерного гетерохроматина происходит за счет

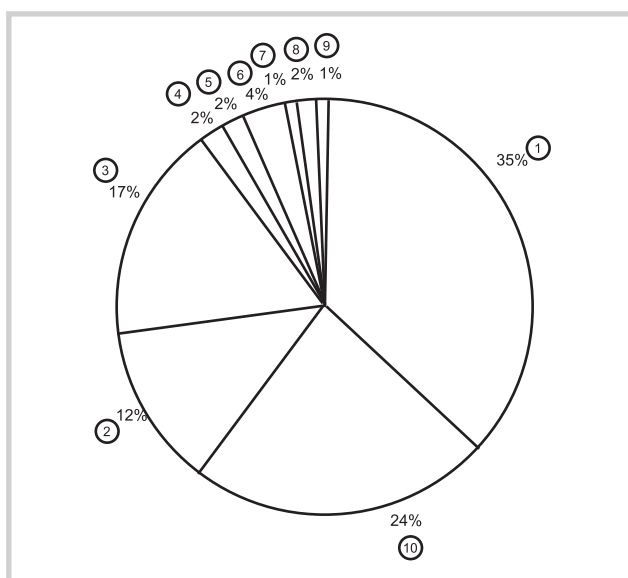


Рис. 2. Доля каждого хромосомного варианта у матерей детей с аутизмом.

1 — кариотип (без хромосомных вариантов); варианты по: 2 — хромосоме 1; 3 — хромосоме 9; 4 — хромосоме 13; 5 — хромосоме 15; 6 — хромосоме 16; 7 — хромосоме 20; 8 — хромосоме 21; 9 — хромосоме 22; 10 — сочетанные варианты.

последней, и вариации копий двух типов ДНК идут независимо друг от друга.

У матерей детей с аутизмом была проанализирована частота психических и других заболеваний (табл. 3). При анализе заболеваний наличие патологии ЦНС отмечено у 27 (28%) матерей из 96. Психическая патология наблюда-

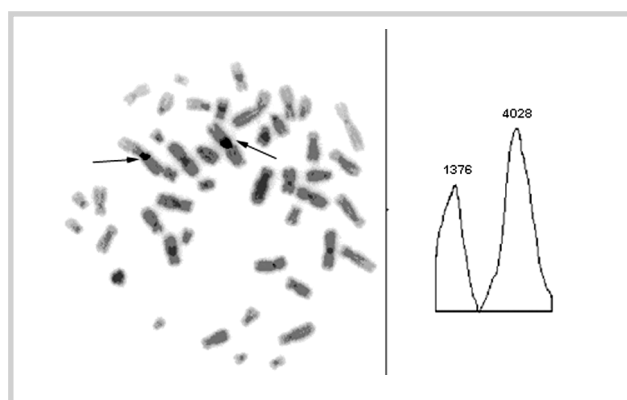


Рис. 3. Результаты количественной FISH при гетероморфизме околосентромерного гетерохроматинового района хромосомы 1(1qh+).

Стрелками указаны гомологичные хромосомы 1, одна из которых (справа) имеет увеличенный блок перисентромерного гетерохроматина (хромосомный вариант). Соотношение интенсивности двух сигналов (1376 и 4028 пикселей) свидетельствует о примерно трехкратном различии содержания ДНК в данных участках хромосомы 1.

лась у 19 (20%) матерей. При этом аутистические особенности личности встречались у 5 (5%), а когнитивные нарушения — у 9 (8%) матерей. Кроме того, наблюдались невротические реакции в 6 (6%) случаях, мигрень — в 3 (3%), а также рассеянный склероз, нейросенсорная тугоухость и дистрофия сетчатки — по 1 (1%) случаю. Обращала внимание тенденция к повышению частоты спонтанных аборт, которые наблюдались у 23 (24%) женщин. Следует отметить, что 33 матери из 96 имели контакт с му-

Таблица 3. Анализ заболеваний у родственников (n=1991) матерей детей с аутизмом

Патологическое состояние	Количество случаев	
	абс.	%
Патология ЦНС:	60	3,15
умственная отсталость	8	0,4
аутизм	6	0,3
шизофрения	4	0,2
эпилепсия	5	0,3
недифференцированные психические болезни	8	0,4
логоневроз	5	0,3
мигрень	2	0,1
позднее речевое развитие	4	0,2
пограничный интеллект	11	0,6
асоциальное поведение	3	0,15
суициды	4	0,2
Другая патология:	73	11,85
онкологические заболевания	45	2,3
смерть детей в раннем возрасте	15	0,8
внезапная смерть	2	0,1
множественные пороки развития	3	0,15
пороки сердца	2	0,1
синдром тестикулярной феминизации	1	0,05
болезнь Штейна—Левенталя	1	0,05
заболевания щитовидной железы	4	0,2
Нарушения репродуктивной функции:	17	10,8
спонтанные аборты у бабушек по материнской линии (n=96)	10	10,4
мертворождения	7	0,4

Таблица 4. Анализ заболеваний у матерей (n=96) детей с аутизмом в зависимости от обнаруженных у них цитогенетических изменений

Патологическое состояние	Группа матерей					
	с хромосомными вариантами (n=54)		с нормальным кариотипом без хромосомных вариантов (n=26)		с хромосомными аномалиями (n=16)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Патология ЦНС:						
когнитивные нарушения	3	5,5	2	8	4	25
аутистические черты личности	3	5,5	1	4	1	6
невротические реакции	4	7	2	8	0	—
мигрень	1	2	1	4	1	6
рассеянный склероз	1	2	0	—	0	—
нейросенсорная тугоухость	0	—	1	—	—	—
Другая патология:						
МАР	5	9	4	15	2	12,5
пороки развития	1	2	—	—	—	—
заболевания щитовидной железы	7	13	2	8	—	—
ожирение	3	5,5	0	—	3	19
Нарушения репродукции:						
спонтанные аборт	11	20	6	23	5	31
болезнь Штейна—Левенталя	0	—	0	—	1	6
Действие мутагенных факторов:						
физические мутагены*	14	26	4	15	9	56
химические мутагены	5	9	0	—	1	6,5

Примечание.* — СВЧ-поле и гипертермия.

тагенными факторами (химические мутагены, радионуклиды, СВЧ-поле).

Анализ заболеваний в родословных всех матерей детей с аутизмом показал наличие у 1991 родственника различной степени когнитивных нарушений, шизофрении, аутизма и недифференцированных психических расстройств, частота встречаемости которых, однако, достоверно не отличалась от общепопуляционных, и составила 3% (см. табл. 3). Обращала внимание высокая частота в родословных онкологических болезней — 45 (2,3%) родственников матерей детей с аутизмом, в то время как среднеевропейская частота онкологической патологии, согласно данным ВОЗ, в 5 раз ниже.

При исследовании корреляций между генотипом и фенотипическими признаками проведен анализ состояния здоровья 96 матерей детей с аутизмом и сведений о состоянии здоровья 1991 их родственника. При этом все матери были разделены на три группы: с хромосомными вариантами (n=54), с хромосомными аномалиями (n=16) и с нормальным кариотипом без хромосомных вариантов (n=26). Родословные матерей с хромосомными вариантами включали 1115 родственников, с нормальным кариотипом без хромосомных вариантов — 527, с хромосомными аномалиями — 349.

При анализе корреляций между генотипом матерей детей с аутизмом и их фенотипическими признаками было обнаружено, что матери с хромосомными аномалиями в 3 раза чаще имели когнитивные нарушения, в 1,5 раза чаще — спонтанные аборт, почти в 4 раза чаще — эндокринные нарушения (например, ожирение) по сравнению с женщинами других групп. В группе матерей с хромосом-

ными аномалиями в 2 раза чаще отмечалось воздействие таких вредных факторов, как СВЧ-поле и гипертермия (табл. 4).

В родословных у матерей с хромосомными аномалиями по сравнению с другими группами в 5 раз чаще выявлялись нарушения интеллекта, в 4—5 раз чаще — смерть в раннем возрасте и в 2 раза чаще — спонтанные аборт у бабушек по материнской линии. Однако пороки развития наиболее часто встречались в родословных у матерей с хромосомными вариантами. В то же время недифференцированные психические болезни наблюдались в 2 раза чаще в группе матерей с нормальным кариотипом (табл. 5).

Данные о повышении частоты когнитивных нарушений и спонтанных абортов у матерей детей с аутизмом, имеющих хромосомные аномалии, подтверждают наличие истинного мозаицизма по анеуплоидиям хромосомы X у этих матерей. Увеличение частоты умственной отсталости, смерти в раннем возрасте и нарушений репродуктивной функции (спонтанные аборт у матерей исследуемых женщин, бесплодие) в родословных матерей детей с аутизмом, имеющих хромосомные аномалии, может свидетельствовать о сегрегации случаев хромосомной патологии в этих семьях.

По данным литературы, у родителей детей с аутизмом отмечен повышенный уровень тревожных состояний, в том числе социальных фобий, депрессий и маний как у матерей, так и отцов. У родителей детей с аутизмом и низким уровнем функционирования отмечен более высокий уровень психических заболеваний по сравнению с родителями детей с аутизмом и высоким уровнем функционирования. Эти данные подтверждают гипотезу о существо-

Таблица 5. Анализ заболеваний у родственников ($n=1991$) матерей детей с аутизмом в зависимости от обнаруженных у матерей цитогенетических изменений

Патологическое состояние	Группа матерей					
	с хромосомными вариантами ($n=1115$)		с нормальным кариотипом без вариантов ($n=527$)		с хромосомными аномалиями ($n=349$)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Патология ЦНС:						
шизофрения	3	0,3	1	0,2	—	
аутизм	2	0,2	3	0,6	1	0,3
умственная отсталость	2	0,2	1	0,2	4	1,1
«пограничный» интеллект	3	0,3	2	0,4	7	2
позднее речевое развитие	2	0,2	1	0,2	1	0,3
асоциальное поведение	2	0,2	1	0,2	0	—
суициды	2	0,2	2	0,4	0	—
недифференцированные психические болезни	3	0,3	4	0,7	1	0,3
другие заболевания ЦНС	6	0,7	5	1	3	0,8
Другая патология:						
онкологические заболевания	27	2,4	10	1,9	8	2,3
пороки развития	4	0,4	1	0,2	0	—
смерть в раннем возрасте	6	0,5	2	0,4	7	2
Нарушения репродукции:						
спонтанные аборт у бабушек по материнской линии ($n=96$)	4	0,4	2	0,4	4	1,1
мертворождения	5	0,4	1	0,2	1	0,3
бесплодие	0	—	0	—	2	0,7

вании пограничных состояний при аутизме у родителей и сибсов детей с аутизмом [1, 31, 33, 34].

Наследуемость аутистических расстройств, с одной стороны, не вызывает сомнения, но с другой — гены, вызывающие идиопатический аутизм, не выявлены. Несмотря на неравное соотношение полов 4:1 (мужчины/женщины), не было выявлено данных в пользу X-сцепленных локусов или ограниченного полом наследования [29]. Следует также отметить, что в исследованиях близнецов и ядерных семей хорошо изученный маркер ВАР (маркер ВАР связан с языковыми возможностями) у родственников разных полов не отличался. Поскольку при заболевании наблюдается высокая вариабельность фенотипа и генетическая гетерогенность, необходимо: 1) точно определить фенотип с учетом широкого спектра аутистических расстройств и провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями этого спектра (например, синдром Ретта); 2) провести детальный цитогенетический анализ каждому индивидууму с аутистическими расстройствами при учете вариантов околоцентромерного гетерохроматина.

Обсуждая цитогенетические находки, следует сказать, что гетерохроматиновые околоцентромерные районы хромосом представляют собой блоки высокоповторяющихся последовательностей ДНК, основным свойством которых является полная транскрипционная инактивация. Считается, что данные участки хромосом наследуются кодоминантно и не содержат активных генов. Тем не менее наличие хромосомных вариантов в виде увеличения или уменьшения околоцентромерных гетерохроматиновых районов в хромосомах больных с аутизмом может быть связано с определенными нарушениями функцио-

нальной активности генов, расположенных в непосредственной близости к вариабельным гетерохроматиновым районам хромосом (так называемый «эффект положения генов») [6, 9]. По нашим данным, около 70% выявленных хромосомных вариантов у детей с аутизмом были наследованы от матерей. Это говорит о том, что хромосомный вариант у матерей может рассматриваться как маркер для группы родителей, имеющих риск рождения детей с аутизмом. Следует отметить, что в нашей работе обнаружена повышенная частота случаев сочетанных хромосомных вариантов у матерей детей с аутизмом (24% от всех матерей детей с аутизмом и 35,5% от матерей с хромосомными вариантами). Это свидетельствует о том, что, скорее всего, комплексное нарушение функциональной активности генов, расположенных около гетерохроматиновых районов различных хромосом, у детей в отличие от матерей может быть связано с патологическими процессами, лежащими в основе фенотипических проявлений аутизма. В настоящее время в области молекулярно-генетических исследований аутизма разрабатываются различные технологии более высокого разрешения, и крупные выборки индивидуумов для исследований могут дать более стабильные результаты в контексте активности генов.

Анализ зависимости тяжести фенотипических проявлений от частоты и типа хромосомных вариантов у детей показал, что вариабельность околоцентромерного гетерохроматина характерна для более легких форм болезни [5]. Это, вероятно, свидетельствует о том, что тяжелые формы аутизма у детей связаны с более серьезными генетическими нарушениями [6, 11, 12, 14, 15, 25—28, 41, 43] или адаптационной ролью хромосомных вариантов в развитии болезни [3, 8]. Последнее может относиться и к ма-

терям детей с аутизмом, у которых обнаруживают хромосомные варианты без определенных клинических признаков.

В заключение следует сказать, что детальное цитогенетическое исследование рекомендуется всем детям с аутистическими расстройствами, тем более, если у них отмечены также умственная отсталость, аномалии ЭЭГ или судороги, мышечная гипотония, тяжелые моторные нарушения и признаки малых аномалий развития [7], а также их матерям. Поскольку аутистические заболевания по большей части генетически детерминированы, обнаружение хромосомных аномалий как вероятной причины аутистических расстройств весьма значимо в генетическом консультировании.

Выявление цитогенетических аномалий и моногенный характер заболеваний, ассоциированных с аутизмом, указывает на генетическую гетерогенность и различные закономерности наследования их в отдельных семьях. Для идиопатического аутизма, т.е. случаев с неизвестной причиной, предполагаются моногенные, полигенные и мультифакторные механизмы наследования. Мы полагаем, что для изучения аутистических расстройств необходимо рассматривать аутистические заболевания как в контексте взаимодействия генов, так и эпигенетических механизмов [4, 13, 28].

Поскольку частота аутистических расстройств в популяции велика, а генетические механизмы и механизмы формирования фенотипа весьма неоднозначны, то генетическое консультирование для врачей-генетиков при аутизме — весьма сложный процесс. Важно тщательно исследовать детей и семью для исключения всех известных наследственных синдромов. Цель генетического консультирования при аутизме, как и при других заболеваниях, дать полную информацию семье и детям и установить повторный риск заболевания. Если установлена известная генетическая причина болезни, то показатели повторного риска могут быть разные для каждого отдельного аутистического заболевания. Для доминантных моногенных заболеваний с полной пенетрантностью (например, туберозный склероз) риск для sibсов составляет 50%. В случае рецессивных моногенных заболеваний, таких как синдром Лемли—Опитца, риск для sibсов — 25%. Если у ребенка подтвержден синдром FRAXA, риск заболевания для его брата составит до 50%, а его сестра в 50% случаев

будет носителем и/или у нее будут стертые клинические проявления заболевания. По результатам исследований семей с идиопатическими аутистическими расстройствами установлен риск заболевания для sibсов в 5% (от 2 до 8%) случаев [14, 20]. С другой стороны, считается, что при наличии таких хромосомных аномалий, как дупликации или дуплицированные инверсии хромосомы 15 в участке q11-q13, повторный риск примерно совпадает с популяционной частотой, поскольку большинство дупликаций и инверсий возникают *de novo* в мейозе [41]. Несомненно, полученные нами данные о наличии хромосомных аномалий и вариантов у матерей детей с аутизмом заставляют учитывать их как генетические маркеры заболевания и более тщательно генетически обследовать всю семью [11, 15, 28]. Важно также при генетическом консультировании помочь в адаптации к проявлениям заболевания в семье и в жизни.

Исходя из полученных результатов и обсуждения, можно сделать выводы: 1) обнаружена высокая частота хромосомных аномалий у матерей детей с аутизмом в основном в виде мозаичных форм с участием хромосомы X; 2) обнаружена более высокая частота хромосомного гетероморфизма (хромосомных вариантов) у матерей детей с аутистическими расстройствами по сравнению с контрольной группой; 3) определение геномных изменений у больных детей и их матерей значимо для идентификации генетических и нейробиологических маркеров аутистических расстройств; 4) при анализе корреляций гено- и фенотипа обнаружено повышение 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 по сравнению с другими группами матерей. В то же время выявлена высокая частота пороков развития в родословных матерей с хромосомными вариантами; 5) цитогенетические и молекулярно-цитогенетические исследования матерей и детей с аутизмом должны рассматриваться как обязательные для выявления возможных генетических причин аутизма и генетического консультирования семей, в которых имеются дети с аутистическими расстройствами.

Работа поддержана проектом РГНФ 060600639a, RF.

ЛИТЕРАТУРА

1. Башина В.М. Аутизм в детстве. М: Медицина 1999.
2. Ворсанова С.Г., Демидова И.А., Улас В.Ю. и др. Цитогенетическая и молекулярно-цитогенетическая диагностика синдрома Ретта у детей. Журн неврол и психиат 1998; 98: 4: 53—56.
3. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Молекулярно-цитогенетическая пре- и постнатальная диагностика хромосомной патологии. Вестн РАМН 1999; 11: 12—15.
4. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская генетика. М: Медпрактика-М 2006.
5. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Демидова И.А. и др. Вариабельность гетерохроматиновых районов хромосом и хромосомные аномалии у детей с аутизмом: идентификация генетических маркеров аутистических расстройств. Журн неврол и психиат 2006; 106: 6: 52—57.
6. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Соловьев И.В., Юров Ю.Б. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: клинико-биологические аспекты. М: Медпрактика-М 2008.
7. Горбачевская Н.Л., Якупова Л.П. Особенности картины ЭЭГ у детей с разными типами аутистических расстройств. Аутизм в детстве. М: Медицина 1999; 131—170.
8. Демидова И.А., Ворсанова С.Г. Цитологический и молекулярный полиморфизм хромосом человека. Мед генетика (экспериментальная информация) 1990; 12: 1—8.
9. Прокофьева-Бельговская А.А. Гетерохроматические районы хромосом. М: Наука 1986; 430.
10. Соловьев И.В., Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г. и др. Исследования альфасателлитных ДНК в составе космидных библиотек, специфичных для хромосом 13, 21 и 22-й, с помощью флюоресцентной гибридизации in situ. Генетика 1998; 11: 1470—1479.
11. Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г. Молекулярно-цитогенетические исследования хромосомных аномалий и нарушений при нервно-психических заболеваниях: поиск биологических маркеров для диагностики. Вестн РАМН 2001; 7: 26—31.

12. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Нервные и психические заболевания у мальчиков и мутации в гене-регуляторе МЕСР2. Журн неврол и психиат 2004; 10: 73—80.
13. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Воинова-Улас В.Ю. и др. Эпигенетические исследования синдрома Ретта как адекватной модели аутистических расстройств. Журн неврол и психиат 2005; 105: 7: 4—11.
14. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Умственная отсталость, сцепленная с хромосомой X, эпигенетические феномены и аутизм. Психиатрия 2005; 1: 13: 55—65.
15. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Молекулярная нейрцитогенетика: нестабильность генома в мозге при психических заболеваниях. Психиатрия 2007; 4: 28: 36—43.
16. Asperger H. Die «autistischen Psychopathen» im Kindesalter. Arch Psychiat Nervenkr 1944; 117: 76—136.
17. Bacchelli E., Blasi F., Biondolillo M. et al. International molecular genetic study of autism consortium (IMGSAC). Screening of nine candidate genes for autism on chromosome 2q reveals rare nonsynonymous variants in the cAMP-GEFII gene. Mol Psychiat 2003; 8: 11: 916—924.
18. Bleuler E. Das autistische Denken. In: Jahrbuch für psychoanalytische und psychopathologische Forschungen. Leipzig and Vienna: Deuticke 1912; 4: 1—39.
19. Castermans D., Willquet V., Steyert J. et al. Chromosomal anomalies in individuals with autism: a strategy towards the identification of genes involved in autism. Autism 2004; 8: 141—161.
20. Freitag C.M. The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. Mol Psychiat 2007; 12: 1: 2—22.
21. Goldberg D., Bridges K., Duncan-Jones P., Grayson D. Detecting anxiety and depression in general medical settings. BMJ 1988; 297: 897—899.
22. Halder A., Jain M., Kabra M., Gupta N. Mosaic 22q11.2 microdeletion syndrome: diagnosis and clinical manifestations of two cases. Mol Cytogenet 2008; 1: 18.
23. Hughes J.R. A review of recent reports on autism: 1000 studies published in 2007. Epilepsy Behav 2008; 13: 3: 425—437.
24. Iourov I.Y., Soloviev I.V., Vorsanova S.G. et al. An approach for quantitative assessment of fluorescence in situ hybridization (FISH) signals for applied human molecular cytogenetics. J Histochem Cytochem 2005; 53: 401—408.
25. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Chromosomal variations in mammalian neural cells: known facts and attractive hypotheses. Int Rev Cytol 2006; 249: 143—191.
26. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Intercellular genomic (chromosomal) variations resulting in somatic mosaicism: mechanisms and consequences. Curr Genomics 2006; 7: 435—446.
27. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases. Curr Genomics 2008; 7: 9: 452—465.
28. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Chromosomal mosaicism goes global. Mol Cytogenet 2008; 1: 26.
29. Iourov I.Y., Yurov Y.B., Vorsanova S.G. Mosaic X chromosome aneuploidy can help to explain the male-to-female ratio in autism. Med Hypotheses 2008; 70: 464.
30. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. Nerv Child 1943; 2: 217—250.
31. Muhle R., Trentacoste S.V., Rapin I. The genetics of autism. Pediatrics 2004; 113: 5: e472—486.
32. Ozand P.T., Al-Odaib A., Merza H., Al Harbi A. Autism: a review. J Pediat Neurol 2003; 1: 55—67.
33. Rapin I. Autism. N Engl J Med 1997; 337: 97—104.
34. Rapin I., Tuchman R.F. Autism: definition, neurobiology, screening, diagnosis. Pediat Clin North Am 2008; 55: 5: 1129—1146.
35. Soloviev I.V., Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Malet P. Microwave activation of fluorescence in situ hybridization: a novel method for rapid chromosome detection and analysis. Focus 1994; 16: 115—116.
36. Vorsanova S.G., Demidova I.A., Ulas V.Y. et al. Cytogenetic and molecular-cytogenetic investigation of Rett syndrome. Analysis of 31 cases. NeuroReport 1996; 7: 187—189.
37. Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Yurov Y.B. Neurological, genetic and epigenetic features of Rett syndrome. J Pediat Neurol 2004; 2: 179—190.
38. 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; 37: 6: 553—558.
39. Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Voinova-Ulas V.Y. et al. Partial monosomy 7q34-qter and 21pter-q22.13 due to cryptic unbalanced translocation t(7; 21) but not monosomy of the whole chromosome 21: a case report plus review of the literature. Mol Cytogenet 2008; 1: 13.
40. Vorstman J.A., Morcus M.E., Duijff S.N. et al. The 22q11.2 deletion in children: high rate of autistic disorders and early onset of psychotic symptoms. J Am Acad Child Adolesc Psychiat 2006; 45: 9: 1104—1113.
41. Xu J., Zwaigenbaum L., Szatmari P. et al. Molecular cytogenetics of autism. Curr Genomics 2004; 4: 347—368.
42. Yurov Y.B., Soloviev I.V., Vorsanova S.G. et al. DNA probes for pre- and postnatal diagnosis of chromosomal anomalies: a collection for FISH analysis. Cs Pediat 1997; 52: 550—554.
43. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. et al. Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy. J Med Genet 2007; 44: 521—525.