

УДК 616.896 (075.9)

К ВОПРОСУ О ДИАГНОСТИКЕ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА У ДЕТЕЙ В ОДЕССКОЙ ОБЛАСТИ

**Слищук Г.И.¹, Пыхтеева Е.Г.², Большой Д.В.², Борисова О.В.¹,
Бахчеван Е.Л.¹, Шафран Л.М.²**

¹ "Немецкий диагностический центр Св. Павла", geoncrfqg@gmail.com

² Украинский НИИ медицины транспорта, med_trans@ukr.net

Существует тенденция к увеличению числа пациентов с диагнозом расстройств аутистического спектра в Украине на 30 % в год. Несмотря на это, в Украине не проводится систематических комплексных исследований, а также плохо разработаны методы и критерии диагностики и лечения пациентов с РАС. Целью данной работы является обзор современных методов анализа молекулярной генетики и обмена микроэлементов, а также их использование в клинической практике.

Известны многочисленные полиморфизмы, ассоциированные с РАС, в том числе rs10513025 в регионе хромосомы 5p15, rs7794745, rs2710102 в гене, кодирующем белок CNTNAP2, rs1858830 в гене, кодирующем белок MET, микросателлит в гене, кодирующем DISC1 ассоциирован с аутизмом, в то время как однонуклеотидная замена rs1322784 и гаплотип "HEP3" ассоциированы с синдромом Аспергера, rs1804197 в гене, кодирующем APC, rs265981, rs4532 и rs686 в гене DRD1, rs2745557 в гене циклооксигеназы-2 (cyclooxygenase-2, Cox-2), rs1143674 в гене альфа-4 интегрин (integrin alpha-4 ITGA4) (который является важнейшим звеном в клеточной абсорбции железа и др. металлов), rs6766410 и rs6807362 в гене HTR3C, rs2217262 в гене DOCK4, rs373126732 и rs184718561 в гене DIXDC1, rs757972971 в гене SLC7A5.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, генетические изменения, дисбаланс микроэлементов

Неврологические расстройства, в том числе задержки развития, умственная отсталость и расстройства аутистического спектра (РАС) затрагивают до 15 % детей [1], и количество их в Украине с каждым годом увеличивается на 30 %. Тем не менее, в подавляющем большинстве случаев, клинические проявления у ребенка не допускает окончательного этиологического диагноза.

РАС характеризуются нарушениями в социальном общении и ограниченным или повторяющимся поведением, это гетерогенные расстройства со значительной генотипической и фенотипической сложностью [2]. Они характеризуются

нарушениями в трех областях с наступлением одного или нескольких из них в возрасте до 3-х лет: социального взаимодействия; навыки коммуникации; и ограниченные, повторяющиеся и стереотипные модели поведения, интересов и деятельности. Около 40 % людей с расстройствами аутистического спектра неспособны к обучению, и примерно 30 % имеют другие сопутствующие заболевания, такие как эпилепсия [1, 3, 4]. Различают также синдромный аутизм, связанный с генетическими синдромами, известными мутациями и метаболическими нарушениями, встречающийся менее чем у 20 % людей с диагностированным

ным аутизмом, в том числе синдром хрупкой X-хромосомы [5], отличающийся от т.н. идиопатического аутизма, не ассоциированного с известными синдромами, этиология которого сейчас интенсивно изучается.

Одним из известных нарушений, часто диагностируемых у пациентов с РАС, является нарушение обмена микроэлементов. Минералы и микроэлементы играют важную роль в функционировании центральной нервной системы. Известно, что недостаток или избыток микроэлементов вызывают различные проблемы со здоровьем и могут способствовать этиологии РАС [6]. Некоторые исследования показывают, что у детей с аутизмом снижается способность выделять токсичные металлы, что приводит к более высокой нагрузке на организм. Однако более важную роль играют нарушения обмена эссенциальных металлов, особенно Zn. По мнению Bjorklund G., функциональная биохимическая значимость металлов в синапсах может быть даже более важной, чем довольно неясная концепция «окислительного стресса» [7]. Наш опыт показывает, что у ни у одного пациента, обратившегося по поводу РАС в нашу лабораторию с 2001 по 2016 год, не наблюдалось превышения уровней основных нейротоксичных элементов (ртуть, свинец, марганец), однако практически у всех имелся существенный дисбаланс эссенциальных элементов.

Вероятно, не являясь основной причиной возникновения РАС, нарушение обмена микроэлементов ухудшает общее состояние больного и затрудняет медикаментозную коррекцию и психосоциальную адаптацию [8, 9]. У пациентов с РАС значительно чаще, чем в популяции в целом, наблюдаются снижение концентрации цинка и возрастание концентрации меди в организме, что изменяет их естественное соотношение, необходимое для нормального функционирования ферментативной системы [10]. Причины таких нарушений многоплано-

вы и активно изучаются в последние десятилетия. По нашему мнению, наиболее распространенной причиной является нарушение пищевого режима детей с РАС, вызванное сознательным или бессознательным отказом от множества продуктов, необходимостью соблюдать безглютеновую диету, влиянием ряда лекарственных препаратов на усвоение микроэлементов, а также особенностями поведения, приводящими к попаданию в рот нежелательных предметов и веществ. Кроме того, важную роль в усвоении микроэлементов играет микрофлора кишечника, и дисбактериозы, характерные для детей с РАС, также играют свою отрицательную роль в нарушении всасывания микроэлементов из пищи. Если у пациента нет генетических нарушений синтеза металлотранспортных белков, введение микроэлементных комплексов (при обязательном контроле содержания микроэлементов в волосах или крови, а также выведения с мочой) в большом проценте случаев позволяет нормализовать микроэлементный статус, что положительно сказывается на поведении и когнитивных функциях ребенка. Однако, у небольшой части таких пациентов присутствуют генетические нарушения в синтезе металлотронеина (MT) [11] – низкомолекулярного металлотранспортного и регуляторного белка, который осуществляет адресную доставку цинка к местам синтеза биологически активных молекул, а также проводит связывание и элиминирование токсичных металлов – ртути и кадмия [12]. Одна из изоформ - MT-3 - особенно важна для антиоксидантной защиты мозга путем связывания и «гашения» свободных радикалов, которые, как известно [13], приводят к нейродегенеративным расстройствам. Снижение синтеза MT-3 вызывает не только дисрегуляцию цинка, но и связанные с цинком делеции, мутации или подавление синтеза белков семейства ProSAP/Shank, играющих важную роль в постсинаптической плотности возбуждающих синапсов. Именно

фолдинг ProSAP/Shank белков при помощи ионов цинка обеспечивает точку пересечения между генетическими формами и дефицитом цинка как фактором риска окружающей среды при возникновении РАС. В эксперименте у животных с дефицитом цинка наблюдались отклонения в поведении, такие как сверхчувствительность и поведение, подобное гиперактивности (острый дефицит цинка), и поведение, похожее на РАС - нарушения вокализации и социального поведения (недостаточность пренатального цинка). Т.о. недостаточность пренатального цинка в качестве фактора риска при РАС может объясняться дезрегуляцией членов цинксвязывающего семейства ProSAP/Shank [14].

Важнейшими индукторами синтеза МТ являются цинк и селен, но для полноценного синтеза в организм должны в достаточном количестве поступать серусодержащие аминокислоты (цистеин) [12].

Воздействие металлов-нейротоксикантов при поступлении в организм ребенка с генетической предрасположенностью способно дать толчок развитию РАС, вызывая отдельные мутации, большие геномные структурные изменения (делеции или дупликации) [2, 3]. При этом уже через несколько суток после поступления металлы-токсиканты не будут определяться в крови. Тем более невозможно установить воздействие металлов-токсикантов, если оно произошло несколько лет и даже месяцев назад. С течением времени мы можем наблюдать только результат каскадов биохимических процессов, инициированных вредными факторами окружающей среды.

По предварительным оценкам в развитие аутизма вовлечены сотни генов. При этом многие генетические изменения, ведущие к патологии, возникают *de novo* – то есть уже в организме ребенка, а не наследуются от родителей (появление мутаций – процесс совершенно естественный, но абсолютное

большинство этих мутаций корректируются клеткой). Поэтому, несмотря на усилия многих исследовательских групп, обнаружено не так много генов, мутации которых коррелировали бы с развитием аутизма. И один из них – это ген CHD8, мутации которого четко связаны с расстройствами аутистического спектра (РАС) и показывают неожиданную коморбидность между развитием мозга и кишечной иннервацией [15].

Генетическое тестирование, призванное точно определить основную причину РАС, имеет решающее значение для клинического лечения. Кроме того, анализ ДНК-чипов продемонстрировал самую высокую диагностическую ценность для людей с расстройствами аутистического спектра по сравнению с другими генетическими тестами [2, 3].

На сегодня с РАС связывают более 100 генов и геномных областей [16], а также считается что в развитии РАС играют важную роль мутации *de novo* более 800 генов [17, 18]. Такие мутации привели к открытию десятков локусов риска РАС и генов, ассоциированных с РАС [19, 20, 21, 22, 23, 24, 25], а также получена важная информация о геномной архитектуре и биологических механизмах, лежащих в основе социальной инвалидности [26, 27, 28, 29]. Simons Simplex Collection (SSC), когорта симплексных ASD семей, призванных облегчить изменение обнаружения *de novo* [30], играет центральную роль в этом прогрессе. Анализ SSC показала избыток редких *de novo* мутаций в пробандах по сравнению с непораженными братьями и сестрами в широком диапазоне типов мутаций, от вариации числа копий (Copy number variation, CNV) [31, 32], до небольших инсерций / делеций (InDel), и однонуклеотидных замен [6, 7, 8, 10, 11]. Кроме того, когорты помогли заложить основу для создания строгих статистических критериев оценки ассоциации *de novo* мутации [11, 18, 33, 34]. В сочетании с анализом экзона дополнительных больших когорт ASD [5, 9, 35,]

эти исследования резко ускоряют открытие генов, ассоциированных с РАС.

Известны многочисленные полиморфизмы, ассоциированные с РАС, в том числе rs10513025 в регионе хромосомы 5p15 [36], rs7794745, rs2710102 в гене, кодирующем белок CNTNAP2, rs1858830 в гене, кодирующем белок MET, микросателлит в гене, кодирующем DISC1 ассоциирован с аутизмом, в то время как однонуклеотидная замена rs1322784 и гаплотип “HEP3” ассоциированы с синдромом Аспергера [37], rs1804197 в гене, кодирующем APC [38], rs265981, rs4532 и rs686 в гене DRD1 [39], rs2745557 в гене циклооксигеназы-2 (cyclooxygenase-2, Cox-2)), [40], rs1143674 в гене альфа-4 интегрин (integrin alpha-4 ITGA4) (который является важнейшим звеном в клеточной абсорбции железа и др. металлов), rs6766410 и rs6807362 в гене HTR3C, rs2217262 в гене DOCK4, rs373126732 и rs184718561 в гене DIXDC1, rs757972971 в гене SLC7A5. Мутации гена, кодирующего SHANK3 также ассоциированы с РАС [41], ген MeCP2 ассоциирован с синдромом Ретта [42]. Рецессивные мутации гена HOXA1 найдены у близкородственных семей, у представителей которых обнаружены РАС, для которых также характерным симптомом является глухота и паралич горизонтального взгляда [43]. Мутации PTEN гена обнаружены у людей с РАС, для мутаций этого гена также характерна макроцефалия [44].

Учитывая то, что РАС имеют высокий уровень наследуемости, можно выделить нижеследующие выводы:

1. Риск рождения ребёнка с аутизмом у пары, уже имеющей ребёнка с идиопатическим аутизмом равен 5–6 %.
2. Желательно изучить кариотип у всех людей, диагностированных РАС для исключения синдрома хрупкой Х-хромосомы
3. Если имеются признаки дисморфии и явные нейрологические симптомы,

есть все основания подозревать наличие хромосомных перестроек даже если в кариотипе не найдено видимых отклонений – так, микроделеции и микродупликации также весьма распространены среди людей, с диагностированным РАС, как синдромными формами, так и идиопатическими

4. Рекомендовано проводить мониторинг мутаций SHANK3 гена среди людей, с диагностированным РАС, у которых присутствуют грубые нарушения вербального и социального интеллекта
5. У всех девочек, с диагностированным РАС и имеющих умственную отсталость, необходимо проводить мониторинг аллельного состояния гена MeCP2, обращая внимание на то, что больные могут не иметь характерных проявлений синдрома Ретта – у них может быть нормальный размер головы, история регрессий может как присутствовать, так и отсутствовать, и у них обычно не наблюдается стереотипий или эпилептических приступов.
6. Необходимым является диагностика рецессивных мутаций гена HOXA1 у людей с диагностированными РАС из близкородственных семей, в особенности если имеется глухота или паралич горизонтального взгляда.
7. В случае наличия у ребёнка экстремальной макроцефалии на фоне РАС следует провести скрининг мутаций гена PTEN. Учитывая то, что гаплогенетическая недостаточность гена PTEN ассоциирована также с повышенным риском развития опухолей, крайне желательно проводить программу онкологического мониторинга у таких детей.
8. Желательно регулярно и до двухлетнего возраста проводить мониторинг веса, роста, размера головы и других показателей у детей, родители которых уже имеют ребёнка с РАС

для своевременного выявления и профилактики РАС во время этого так называемого «латентного» периода развития РАС.

9. При наличии настороженности по РАС необходимо провести анализ волос ребенка для определения его элементного статуса и, при необходимости, проведения его коррекции.

Учитывая то, что крайне необходимым является как можно скорейшее выявление и диагностика РАС у ребёнка (до трёх лет), пока постнатальное развитие мозга наиболее пластично и возможно оказать позитивное влияние на развитие ребёнка и купировать проявления РАС, молекулярная диагностика представляется наиболее специфичным, быстрым и качественным диагностическим механизмом, позволяющим точно и быстро диагностировать и дифференцировать РАС, и является отличным подспорьем в руках клинициста, а определение элементного статуса даёт дополнительные эффективные механизмы коррекции ряда биохимических процессов у пациентов с РАС.

В Одессе существует возможность генетических исследований в молекулярно-генетической лаборатории и определение микроэлементного статуса в лаборатории элементного анализа «Немецкого диагностического центра Св. Павла» и УкрНИИ медицины транспорта.

References/Литература

1. Boyle C.A., Boulet S., Schieve L.A., Cohen R.A., Blumberg S.J., Yeargin-Allsopp M., Visser S., Kogan M.D. Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997–2008. *Pediatrics*. 2011;127:1034–1042. doi: 10.1542/peds.2010-2989.
2. Geschwind DH. *Advances in autism*. *Annu Rev Med*. 2009;60:367–380.
3. Heil K.M., Schaaf C.P. The genetics of autism spectrum disorders—A guide for clinicians. *Curr. Psychiatry Rep*. 2013;15:334. doi: 10.1007/s11920-012-0334-3.
4. Roberts J.L., Hovanes K., Dasouki M., Manzardo A.M., Butler M.G. Chromosomal microarray analysis of consecutive individuals with autism spectrum disorders or learning disability presenting for genetic services. *Gene*. 2014;535:70–78. doi: 10.1016/j.gene.2013.10.020.
5. Benvenuto A, Moavero R., Alessandrelli R., Manzi B., Curatolo P. Syndromic autism: causes and pathogenetic pathways. *World J. Pediatr*. 2009 Aug;5(3):169-176.
6. Blaurock-Busch E, Amin OR, Dessoki HH, Rabah T. Toxic metals and essential elements in hair and severity of symptoms among children with autism. *Maedica (Buchar)* 2012; 7:38–48
7. Bjorklund G. The role of zinc and copper in autism spectrum disorders. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2013; 73:225–236
8. Bjorklund, G. (2013). The role of zinc and copper in autism spectrum disorders. *Acta Neurobiol Exp*, 73, 225-236.
9. Давыдова Н. О., Нотова С. В., Кван О. В. Влияние элементного статуса организма на когнитивные функции // Микроэлементы в медицине. – 2014. – Т. 15. – №. 3. – С. 3-9. // Davydova NO, Notova SV, Kvan OV Influence of the elemental status of the organism on cognitive functions // *Micronutrients in medicine*. - 2014. - Т. 15. - No. 3. - P. 3-9.
10. Li, S. O., Wang, J. L., Bjorklund, G., Zhao, W. N., & Yin, C. H. (2014). Serum copper and zinc levels in individuals with autism spectrum disorders. *Neuroreport*, 25(15), 1216-1220.
11. Марчук С. А., Докукина Т. В., Забогин А. П. Исследование роли микроэлементных нарушений и мутаций гена металлотиионеина в этиопатогенезе расстройств аутистического спектра // *Аграрные науки. Биологические науки. Химические науки и науки и земле*. – 2015. – С. 58. / Marchuk SA, Dokukina TV, Zazhugin AP Research of the role of microelement disorders and mutations of the metallothionein gene in the etiopathogenesis of autistic spectrum disorders // *Agrarian sciences. Biological Sciences. Chemical sciences and science and earth*. - 2015. - P. 58.
12. Шафран Л.М., Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В. Металлотиионеины / Под редакцией проф. Л.М. Шафрана – Одесса: Издательство «Чорномор'я», 2011. – 428 с. // Shafran L.M., Pykhtieieva E.G., Bolshoy D.V. *Metallothionines* / Under the direction of prof. L.M. Saffron - Odessa: Publishing

- house "Chornmor'ya", 2011. - 428 p.
13. Jomova K, Vondrakova D, Lawson M, Valko M. Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Mol Cell Biochem.* 2010 Dec; 345(1-2):91-104.
 14. Grabrucker, S., Jannetti, L., Eckert, M., Gaub, S., Chhabra, R., Pfaender, S., ... & Kreutz, M. R. (2013). Zinc deficiency dysregulates the synaptic ProSAP/Shank scaffold and might contribute to autism spectrum disorders. *Brain*, awt303.
 15. Bernier, Raphael et al. Disruptive CHD8 Mutations Define a Subtype of Autism Early in Development. *Cell*, Volume 158, Issue 2, 263 - 276
 16. Betancur C. Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain research.* 2011;1380:42–77.
 17. Iossifov I, Ronemus M, Levy D, Wang Z, Hakker I, Rosenbaum J, Yamrom B, Lee YH, Narzisi G, Leotta A, et al. De novo gene disruptions in children on the autistic spectrum. *Neuron.* 2012;74:285–299.
 18. Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, Murdoch JD, Raubeson MJ, Willsey AJ, Ercan-Sencicek AG, DiLullo NM, Parikshak NN, Stein JL, et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature.* 2012;485:237–241.
 19. De Rubeis S, He X, Goldberg AP, Poultney CS, Samocha K, Cicek AE, Kou Y, Liu L, Fromer M, Walker S, et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature.* 2014;515:209–215.
 20. Dong S, Walker MF, Carriero NJ, DiCola M, Willsey AJ, Ye AY, Waqar Z, Gonzalez LE, Overton JD, Frahm S, et al. De novo insertions and deletions of predominantly paternal origin are associated with autism spectrum disorder. *Cell Rep.* 2014;9:16–23.
 21. Iossifov I, Ronemus M, Levy D, Wang Z, Hakker I, Rosenbaum J, Yamrom B, Lee YH, Narzisi G, Leotta A, et al. De novo gene disruptions in children on the autistic spectrum. *Neuron.* 2012;74:285–299.
 22. Iossifov I, O’Roak BJ, Sanders SJ, Ronemus M, Krumm N, Levy D, Stessman HA, Witherspoon KT, Vives L, Patterson KE, et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature.* 2014;515:216–221.
 23. Neale BM, Kou Y, Liu L, Ma’ayan A, Samocha KE, Sabo A, Lin CF, Stevens C, Wang LS, Makarov V, et al. Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders. *Nature.* 2012;485:242–245.
 24. O’Roak BJ, Vives L, Girirajan S, Karakoc E, Krumm N, Coe BP, Levy R, Ko A, Lee C, Smith JD, et al. Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature.* 2012;485:246–250.
 25. Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, Murdoch JD, Raubeson MJ, Willsey AJ, Ercan-Sencicek AG, DiLullo NM, Parikshak NN, Stein JL, et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature.* 2012;485:237–241.
 26. Chang J, Gilman SR, Chiang AH, Sanders SJ, Vitkup D. Genotype to phenotype relationships in autism spectrum disorders. *Nat Neurosci.* 2015;18:191–198.
 27. Parikshak NN, Luo R, Zhang A, Won H, Lowe JK, Chandran V, Horvath S, Geschwind DH. Integrative functional genomic analyses implicate specific molecular pathways and circuits in autism. *Cell.* 2013;155:1008–1021.
 28. Pinto D, Delaby E, Merico D, Barbosa M, Merikangas A, Klei L, Thiruvahindrapuram B, Xu X, Ziman R, Wang Z, et al. Convergence of genes and cellular pathways dysregulated in autism spectrum disorders. *Am J Hum Genet.* 2014;94:677–694.
 29. Willsey AJ, Sanders SJ, Li M, Dong S, Tebbenkamp AT, Muhle RA, Reilly SK, Lin L, Fertuzinhos S, Miller JA, et al. Coexpression networks implicate human midfetal deep cortical projection neurons in the pathogenesis of autism. *Cell.* 2013;155:997–1007.
 30. Fischbach GD, Lord C. The Simons Simplex Collection: a resource for identification of autism genetic risk factors. *Neuron.* 2010;68:192–195.
 31. Levy D, Ronemus M, Yamrom B, Lee YH, Leotta A, Kendall J, Marks S, Lakshmi B, Pai D, Ye K, et al. Rare de novo and transmitted copy-number variation in autistic spectrum disorders. *Neuron.* 2011;70:886–897.
 32. Sanders SJ, Ercan-Sencicek AG, Hus V, Luo R, Murtha MT, Moreno-De-Luca D, Chu SH, Moreau MP, Gupta AR, Thomson SA, et al. Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams

- syndrome region, are strongly associated with autism. *Neuron*. 2011;70:863–885.
33. He X, Sanders SJ, Liu L, De Rubeis S, Lim ET, Sutcliffe JS, Schellenberg GD, Gibbs RA, Daly MJ, Buxbaum JD, et al. Integrated model of de novo and inherited genetic variants yields greater power to identify risk genes. *PLoS Genet*. 2013;9:e1003671.
 34. Liu L, Lei J, Sanders SJ, Willsey AJ, Kou Y, Cicek AE, Klei L, Lu C, He X, Li M, et al. DAWN: a framework to identify autism genes and subnetworks using gene expression and genetics. *Mol Autism*. 2014;5:22.
 35. Liu L, Sabo A, Neale BM, Nagaswamy U, Stevens C, Lim E, Bodea CA, Muzny D, Reid JG, Banks E, et al. Analysis of rare, exonic variation amongst subjects with autism spectrum disorders and population controls. *PLoS Genet*. 2013;9:e1003443.
 36. Weiss L.A., Arking D.E.; Gene Discovery Project of Johns Hopkins & the Autism Consortium, Daly M.J., Chakravarti A. A genome-wide linkage and association scan reveals novel loci for autism. *Nature*. 2009 Oct 8;461(7265):802-808.
 37. Kilpinen H., Ylisaukko-Oja T., Hennah W., Palo O.M., Varilo T., Vanhala R., Nieminen-von Wendt T., von Wendt L., Paunio T., Peltonen L. Association of DISC1 with autism and Asperger syndrome. *Mol Psychiatry*. 2008 Feb;13(2):187-196.
 38. Zhou X.L., Giacobini M., Anderlid B.M., Anckarsdter H., Omrani D., Gillberg C., Nordenskjöld M., Lindblom A. Association of adenomatous polyposis coli (APC) gene polymorphisms with autism spectrum disorder (ASD). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007 Apr 5;144B(3):351-354.
 39. Hettlinger J.A., Liu X., Schwartz C.E., Michaelis R.C., Holden J.J. A DRD1 haplotype is associated with risk for autism spectrum disorders in male-only affected sib-pair families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008 Jul 5;147B(5):628-636.
 40. Yoo H.J., Cho I.H., Park M., Cho E., Cho S.C., Kim B.N., Kim J.W., Kim S.A. Association between PTGS2 polymorphism and autism spectrum disorders in Korean trios. *Neurosci Res*. 2008 Sep;62(1):66-69
 41. Moessner R, Marshall CR, Sutcliffe JS, Skaug J, Pinto D, Vincent J, Zwaigenbaum L, Fernandez B, Roberts W, Szatmari P, Scherer SW. Contribution of SHANK3 mutations to autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet* 2007;81:1289–1297.
 42. Tischfield MA, Bosley TM, Salih MA, Alorainy IA, Sener EC, Nester MJ, Oystreck DT, Chan WM, Andrews C, Erickson RP, Engle EC. Homozygous HOXA1 mutations disrupt human brainstem, inner ear, cardiovascular and cognitive development. *Nat Genet* 2005;37:1035–7
 43. Buxbaum JD, Cai G, Chaste P, Nygren G, Goldsmith J, Reichert J, Anckarsdter H, Rastam M, Smith CJ, Silverman JM, Hollander E, Leboyer M, Gillberg C, Verloes A, Betancur C. Mutation screening of the PTEN gene in patients with autism spectrum disorders and macrocephaly. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144B:484–91.

Резюме

ДО ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ РОЗЛАДІВ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРУ У ДІТЕЙ В ОДЕСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Сліщук Г.І., Пихтєєва О.Г., Большой Д.В., Борисова О.В., Бахчеван О.Л., Шафран Л.М.

Існує тенденція до збільшення числа пацієнтів з діагнозом розладів аутистичного спектру (РАС) в Україні на 30% в рік. Незважаючи на це, в нашій країні не проводиться систематичних комплексних досліджень, а також погано розроблені методи і критерії діагностики та лікування пацієнтів з РАС. Метою даної роботи є огляд сучасних методів аналізу молекулярної генетики та обміну мікроелементів, а також їх використання в клінічній практиці.

Відомі численні поліморфізм, асоційовані з РАС, в тому числі rs10513025 в регіоні хромосоми 5p15, rs7794745, rs2710102 в гені, що кодує білок CNTNAP2, rs1858830 в гені, що кодує білок MET, мікросателіт в гені, що кодує DISC1 асоційований з аутизмом, в той час як однонуклеотидна заміна rs1322784 і гаплотип “НЕР3” асоційовані з синдромом Аспергера, rs1804197 в гені, що кодує APC, rs265981, rs4532 і rs686 в гені DRD1, rs2745557 в гені циклооксигенази-2 (cyclooxygenase-2, Cox-2), rs1143674 в

гені альфа-4 інтегринів (integrin alpha-4 ITGA4) (який є найважливішою ланкою в клітинній абсорбції заліза і ін. металів), rs6766410 і rs6807362 в гені HTR3C, rs2217262 в гені DOCK4, rs373126732 і rs184718561 в гені DIXDC1, rs757972971 в гені SLC7A5.

Ключові слова: розлади аутистичного спектру, генетичні зміни, порушення обміну мікроелементів

Summary

TO THE QUESTION OF DIAGNOSTICS OF AUTISM SPECTRUM DISORDERS IN CHILDREN IN ODESSA REGION

Slischuk G.I., Pykhtieieva E.G.,

Bolshoy D.V., Borisova O.V.,

Bakhchevan E.L., Shafran L.M.

Autism is severe and complex neuro-developmental disorder, characterized by unique symptoms, including repetitive behavior, communication impairments and social deficits. Autism is characterized by high level of etiopathogenesis and clinical presentation heterogeneity. There are numerous molecular polymorphisms, associated with autism specter disorders, including rs10513025 at chromosomal region 5p15, rs7794745, rs2710102 in the CNTNAP2 gene, rs1858830 in the MET gene, A microsatellite in the DISC1 gene is associated with autism, and a SNP rs1322784 and haplotype ("HEP3") are associated with asperger's syndrome, rs1804197 in the APC gene, rs265981, rs4532 and rs686 in DRD1 gene, rs2745557 in the cyclooxygenase-2 (Cox-2) gene, rs1143674 in the integrin alpha-4 (ITGA4) gene, rs6766410 and rs6807362 in HTR3C

, rs2217262 in the dedicator of cytokinesis 4 (DOCK4) gene, rs373126732 and rs184718561 in the DIXDC1 gene, rs757972971 in the SLC7A5 gene.

There is unpromising trend in increase in the number of patients, diagnosed with autism specter disorders (ASD) in Ukraine by 30% per year. Given the fact that, on the one hand, Ukrainian autistic population was never a subject of complex research, as well as diagnostics methods and criteria, adopted by Ukrainian psychotherapists and methods of treatment. The aim of this work is devoted to review modern ASD molecular genetics analysis methods and their use in clinical practice.

Keywords: autism spectrum disorder, genetic changes, impaired metabolism of trace elements

*Впервые поступила в редакцию 10.02.2017 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*