

Формирование когнитивных процессов у детей с аутизмом. Часть II. Генетические механизмы

О.С. Глотов¹⁻³, А.Н. Чернов^{2,4}, П.А. Сучко⁵, Ю.А. Эйсмонт¹, Л.А. Майорова^{3,6,7}

¹ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Государственный институт русского языка им. А.С. Пушкина», Москва, Россия;

⁴ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», Санкт-Петербург, Россия;

⁶ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», Москва, Россия;

⁷ФБГНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия

Formation of cognitive processes in children with autism. Part II. Genetic mechanisms

O.S. Glotov¹⁻³, A.N. Chernov^{2,4}, P.A. Suchko⁵, Yu.A. Eismont¹, L.A. Mayorova^{1,6,7}

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia;

²Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia;

³Pushkin State Russian Language Institute, Moscow, Russia;

⁴Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

⁵St. Petersburg State Technological Institute (Technical University), Saint Petersburg, Russia;

⁶Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Moscow, Russia;

⁷Federal Scientific and Clinical Center for Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia

Аутизм и расстройства аутистического спектра — нервно-психические заболевания, которые начинают проявляться у детей в возрасте до 3 лет. За последнее десятилетие число детей с расстройствами аутистического спектра увеличилось в 10 раз и продолжает расти, составляя 1–2% населения планеты. В настоящее время диагностика расстройств аутистического спектра основывается только на клинических и поведенческих тестах, а биологические и генетические маркеры, которые могли бы способствовать раннему выявлению этого расстройства, отсутствуют. Цель: на основе анализа современных данных литературы о симптомах, генетических этиологических факторах, ассоциированных с аутизмом, изучить возможность использования генов в качестве диагностических биомаркеров у детей с расстройствами аутистического спектра. Анализ данных литературы свидетельствует, что в основе нарушений внимания, скорости обработки информации, рабочей памяти, обучения лежат генетические (патогенные варианты, SNP) изменения экспрессии многих генов: *BDNF*, *CAPS2*, *CNTNAP2*, *GABRB3*, *FMRI*, *FOXP1*, *GTF2I*, *HSD11B2*, *MECP2*, *NF2*, *NGF*, *NR3C1*, *OXTR*, *PAK2*, *RELN*, *SLC6A4*, *UBE3A* и др. Некоторые из этих генов (*RELN*) ассоциированы с тяжестью расстройств аутистического спектра.

Ключевые слова: дети, аутизм, расстройства аутистического спектра, симптомы, этиологические факторы, гены, генетические ассоциации.

Для цитирования: Глотов О.С., Чернов А.Н., Сучко П.А., Эйсмонт Ю.А., Майорова Л.А. Формирование когнитивных процессов у детей с аутизмом. Часть II. Генетические механизмы. *Росвестн перинатол и педиатр* 2024; 69:(2):26–33. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-26-33

Autism and autism spectrum disorders are neuropsychiatric diseases that begin to appear in children under 3 years. Over the past decade, the number of children with autism spectrum disorders has increased more than 10-fold and continues to grow, accounting for 1–2% of the world's population. Currently, the diagnosis of autism spectrum disorders is based only on clinical and behavioral tests, and there are no biological and genetic markers that could contribute to the early detection of this disorder. The review, based on the analysis of modern literature data about symptoms, genetic etiological factors that associated with autism, examines the possibility of using genes as diagnostic biomarkers in children with autism spectrum disorders. Analysis of literature data shows that disorders of attention, speed of information processing, working memory, learning are based on genetic (mutations, SNPs) and epigenetic (methylation) changes in the expression of many genes: *BDNF*, *CAPS2*, *CNTNAP2*, *GABRB3*, *FMRI*, *FOXP1*, *GTF2I*, *HSD11B2*, *MECP2*, *NF2*, *NGF*, *NR3C1*, *OXTR*, *PAK2*, *RELN*, *SLC6A4*, *UBE3A*, etc. Some of these genes (*RELN*) are associated with ASD severity.

Key words: children, autism, autism spectrum disorders, symptoms, etiological factors, genes, genetic associations.

For citation: Glotov O.S., Chernov A.N., Suchko P.A., Eismont Yu.A., Mayorova L.A. Formation of cognitive processes in children with autism. Part 2. Genetic mechanisms. *Ros Vestn Perinatol i PEDIATR* 2024; 69:(2): 26–33 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-26-33

Аутизм и расстройства аутистического спектра — нервно-психические заболевания, характеризующиеся развитием дефицита речевых навыков, социального поведения, повторяющимся поведением и когнитивными нарушениями, которые начинают проявляться у детей в возрасте до 3 лет [1]. По дан-

ном Всемирной организации здравоохранения, за последнее десятилетие число детей с расстройствами аутистического спектра увеличилось в 10 раз и продолжает расти на 11–17% в год, составляя 1–2% населения планеты. В настоящее время диагноз расстройства аутистического спектра ставится

у 1 из 100 детей при соотношении мальчиков и девочек 4,2:1 [2]. Наибольшая распространенность этого заболевания отмечена в США, где аутизмом страдает один из 54 детей [3].

Социально-экономическая ситуация в скором времени может осложниться, когда аутичные дети станут взрослыми, поскольку большинство детей с расстройствами аутистического спектра имеет инвалидность, а их содержание, обучение, социальная реабилитация на протяжении всей жизни требуют от государств огромных финансовых затрат. Ежегодная стоимость оказания услуг людям с аутизмом составляет 90 млн долларов США, через 10 лет эта цифра прогнозируется на уровне 200–400 млрд долларов США [4].

В настоящее время диагностика расстройств аутистического спектра основывается только на клинических и поведенческих тестах, а биологические и генетические маркеры, которые могли бы способствовать раннему выявлению этого расстройства, отсутствуют [5].

Цель обзора: на основе анализа современных данных литературы о симптомах, генетических этиологических факторах, генетических механизмах, ассоциированных с аутизмом, оценить влияние профиля экспрессии генов на формирование когнитивных расстройств и возможность их использования в каче-

стве диагностических биомаркеров у детей с расстройствами аутистического спектра.

Симптомы и синдромы аутизма

К основным симптомам расстройств аутистического спектра относятся в 79% повторяющееся, стереотипическое поведение, в 45% — интеллектуальная отсталость, в 50–80% — бессонница, в 42–56% — повышенная тревожность, раздражительность, синдром дефицита внимания и гиперактивность, социальная отстраненность, нарушение вербального общения, языковая задержка и отсутствие чувства опасности (см. рисунок) [6]. У детей с расстройствами аутистического спектра могут наблюдаться иммунные нарушения (38%), депрессия (12–70%), психические расстройства (обсессивно-компульсивное, шизофрения, суицидальные попытки), необычные способности (редкие таланты при синдроме Саванта) [7]. Около 5% детей с расстройствами аутистического спектра имеют генетические синдромы: X хрупкой хромосомы (FXS, CGG последовательности повторов в гене *FMRI*, Xq27.3, в 21–50%), Ретта, Ангельмана (в 50–81%, патогенные варианты в генах метил-СpG-связывающего белка 2 *MECP2*, Xq28 и убиквитин-протеинлигазы E3A *UBE3A*), Тимоти (в 60–70% патогенные варианты в гене *CACNA1C*, 12p13.33), Жубера (в 40% патогенные варианты в генах *AHI1*, *CEP290*, *CC2D2A* и *TMEM67*), Дауна (трисомия по 21-й паре хромосом, в 5–39%), *CHARGE* (патогенные варианты гена ДНК-связывающего белка 7 хромосоменной хеликазы *CHD7*, в 15–50%), фенилкетонурию (фенилаланин-4-гидроксилазы в локусе 12q22–q24, в 5–20%) и др. [8–12].

Этиологические и генетические факторы развития аутизма

К настоящему времени для 75% случаев расстройств аутистического спектра причины возникновения остаются неизвестными [13]. К факторам, ассоциированным с развитием расстройств аутистического спектра, относятся преклонный возраст родителей, пренатальные и перинатальные осложнения, воздействие пренатального тестостерона, преждевременные роды, ожирение матери, низкая масса тела при рождении, кесарево сечение, интоксикация тяжелыми металлами, прививки, вирусные инфекции, гипохолестеринемия и гиперактивация иммунной системы [14–16].

Предполагается, что возникновение расстройств аутистического спектра связано с взаимодействием между генами «низкого риска» и факторами окружающей среды [17]. Считается, что причинами 20–25% случаев расстройств аутистического спектра служат генетические и геномные изменения. Выявлены многочисленные этиологические факторы, коррелирующие с развитием расстройств аутистического спектра. В настоящее время определено более 600 аномалий

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Глов Олег Сергеевич — д.б.н., зав. отделом вирусологических и молекулярно-генетических методов диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства; ст. науч. сотр. отдела геномной медицины Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта; вед. науч. сотр. лаборатории исследований тактильной коммуникации департамента научной деятельности Государственного института русского языка им. А.С. Пушкина, ORCID: 0000–0002–0091–2224

199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

Чернов Александр Николаевич — к.б.н., ст. науч. сотр. отдела общей патологии и патофизиологии Института экспериментальной медицины; науч. сотр. отдела геномной медицины Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, ORCID: 0000–0003–2464–7370

e-mail: al.chernov@mail.ru

197376 Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12

Сучко Павел Александрович — студент IV курса кафедры молекулярной биотехнологии Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета),

190013 Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 24–26/49 А

Эйсмонт Юрий Александрович — к.б.н., ст. науч. сотр. научно-исследовательского отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, ORCID: 0000–0002–4828–8053

197022 Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 9

Майорова Лариса Алексеевна — к.м.н., ст. науч. сотр. лаборатории физиологии сенсорных систем Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, ст. науч. сотр. Государственного института русского языка им. А.С. Пушкина; зав. лабораторией экспериментальной неврологии и нейровизуализации Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, ORCID: 0000–0001–5112–7878

117485 Москва, ул. Бутлерова, д. 5 А



Рисунок. Симптомы аутизма [по 6].
 Figure. Symptoms of autism.

ДНК, связанных с риском развития психических заболеваний [18]. К генетическим причинам расстройств аутистического спектра относятся варианты в генах, участвующих в развитии и функционировании нервной системы: точечные *de novo*, часто встречающиеся, редкие *de novo*, рецессивные патогенные, миссенс-варианты, вариации числа копий (CNV), однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) и биаллельная потеря функции (см. таблицу) [19–23]. К настоящему времени в базе генов SFARI (инициатива по исследованию аутизма Фонда Саймонса) описано более 1000 генов, а в базе генов AutismKB имеются 1379 генов, 5420 CNV, 11669 или небольших инсерциях/делециях (SNV/indels) и 172 областях сцепления, ассоциированных с развитием расстройств аутистического спектра, и их количество постоянно растет [24]. Существует мнение, что предрасположенность к расстройствам аутистического спектра зависит от аддитивных эффектов распространенных и редких вариантов [25]. Гены, ассоциированные с расстройствами аутистического спектра, участвуют в различных процессах, таких как нервно-синаптическая передача, регуляция экспрессии генов, иммунитет и воспаление [26].

Поскольку белок FOXP1 регулирует транскрипцию генов, связанных с развитием нервной системы, а делеции и миссенс-варианты в *FOXP1* гене служат причиной тяжелых форм расстройств аутистического спектра (см. таблицу), следует отметить, что М. Chen и соавт. [44] идентифицировали *de novo* вариант сплайсинга (с.1652 + 5 G>A) в гене *FOXP1* у пациента с глобальной задержкой развития, легкой умственной отсталостью, задержкой речи и аутистическими осо-

бенностями. Этот вариант приводит к образованию усеченного дефектного белка с отсутствием ДНК-связывающего forkhead-box домена и сигнала ядерной локализации в результате пропуска 18-го экзона и преждевременного стоп-кодона (р.Asn511*). Эти дефекты нарушают функцию белка и вызывают симптомы, связанные с синдромом FOXP1 [44].

Известно, что субъединица $\beta 3$ рецептора γ -аминомасляной кислоты типа A3 (*GABRB3*) образует ГАМК-контролируемый ионный канал и тормозные ГАМКергические синапсы, опосредуя синаптическое торможение в нейронах, а дисбаланс между возбуждающими и тормозной синаптической передачей служит основным механизмом нарушения памяти, внимания, обучения, наблюдающиеся при аутизме [31]. R. Noroozi и соавт. [31] определили частоты аллелей rs4906902 и rs20317, локализованных в областях энхансера и основного промотора гена *GABRB3* у 518 пациентов с расстройствами аутистического спектра и у 472 лиц контрольной группы. Результаты показали, что частоты аллелей и генотипическое распределение для rs4906902 (доминантная модель AG+GG vs. AA; отношение шансов — ОШ 0,83; 95% доверительный интервал — ДИ 0,64–1,25) и rs20317 (доминантная модель CG+GG vs. CC; ОШ 1,07; 95% ДИ 0,84–1,36) находились в равновесии Харди–Вайнберга как у пациентов, так и в контрольной группе [31].

Х. Chen и соавт. [45] изучили взаимосвязь между SNP rs25531 (*SLC6A4*), rs6191 (*NR3C1*) генами и реакцией на стресс у 406 детей-пациентов с синдромом дефицита внимания и гиперактивности и 432 детей контрольной группы в Ухане (Китай).

Таблица. Гены, белки, ассоциированные с развитием аутизма и механизм их действия
Table. Genes, proteins associated with the development of autism and mechanism of their action

Ген, белок	Вероятный механизм действия
<i>FOXP1</i> , транскрипционный фактор семейства Forkhead box	Белок FOXP1 регулирует транскрипцию генов при развитии нервной системы. Генетические варианты, делеции и миссенс-варианты в гене <i>FOXP1</i> служат причиной тяжелых форм расстройств аутистического спектра, часто сочетающихся с умственной отсталостью, речевыми нарушениями и врожденными аномалиями головного мозга, сердца и мочеполовой системы и дисморфическими проявлениями [27]
<i>NF2</i> , мозезин-эзрин-радиксин-подобный (МЕРЛИН) белок	Ген <i>NF2</i> участвует в регуляции нейрогенеза, развитии проекций нейронов, поддерживая баланс между образованием постмитотических нейронов, глиальных клеток и пула нейрональных предшественников. Снижение экспрессии <i>NF2</i> приводит к увеличению нейрональных клеток — предшественников зачатка гиппокампа и других областей мозга, что проявляется в тяжелых пороках развития гиппокампа [28]
<i>GTF2I</i> , общий транскрипционный фактор TFII-I	Наблюдается высокая экспрессия <i>GTF2I</i> в головном мозге, а ее снижение связано с этиологией языковых расстройств. Белок связывается с ДНК и регулирует экспрессию генов, участвующих в развитии мозга [29]
<i>PAK2</i> , серин/треонин-протеинкиназа	Эта киназа сильно экспрессируется в мозге плода, активируется ГТФазами Rho, Rac, Cdc42 и служит регулятором динамики актинового цитоскелета. Снижение экспрессии <i>PAK2</i> приводит к поведению, связанному с аутизмом [30]
<i>GABRB3</i> , субъединица бета-3 рецептора гамма-аминомасляной кислоты типа А3	<i>GABRB3</i> сильно экспрессируется в нейронах коры головного мозга участвуя в функциональной интеграции подтипов пирамидных нейронов в соматосенсорной коре. <i>GABRB3</i> образует ГАМК-управляемый ионный канал и функциональные тормозные ГАМКергические синапсы, опосредуя синаптическое торможение в нейронах [31]
<i>SLC6A4</i> , белок 4 семейства переносчиков растворенных веществ 6 (серотонина)	Снижение экспрессии <i>SLC6A4</i> влияет на развитие нервной системы ребенка через увеличение обратного захвата серотонина, что сопровождается физическими, эмоциональными или поведенческими нарушениями на протяжении всей жизни. Серотонин участвует в регуляции настроения, сна и когнитивных функций [32]
<i>NR3C1</i> , белок 1С группы 3-го подсемейства ядерных глюкокортикоидных рецепторов	Низкая экспрессия <i>NR3C1</i> и высокая экспрессия <i>HSD11B2</i> ассоциирована с высокими показателями асимметричных рефлексов, привыканием и способностью младенцев адаптироваться к раздражителям окружающей среды (блокирование шумов во время сна) [33]
<i>HSD11B2</i> , гидроксистероид-11-бета-дегидрогеназа-2	<i>HSD11B2</i> способствует специфичности рецептора минералокортикоидов путем инактивации биологически активных глюкокортикоидов в неактивные метаболиты. Снижение экспрессии гена <i>HSD11B2</i> обнаружено в гипоталамусе и коре головного мозга плода, ассоциировано со стрессом у плода [34]
<i>OXTR</i> , рецептор окситоцина	Окситоцин модулирует синаптическую пластичность и регулирует активность нейронов в центрах мозга, участвующих в контроле внимания, интеллекта и социальном поведении [35]
<i>CAPS2</i> , кальцифозин-2	<i>CAPS2</i> участвует в секреции нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и нейротрофина-3 (NT-3). Снижение его уровня ассоциировано с снижением умственных способностей у детей в возрасте 6 лет [36]
<i>BDNF</i> , мозг-производный нейротрофический фактор	Белок BDNF участвует в выживании и росте нейронов, синаптической пластичности, в процессах обучения и памяти, реактивности на стресс. BDNF усиливает продукцию нейромедиатора серотонина, являющегося активатором NMDA рецепторов, а также ГАМК, инсулина, тестостерона, кортизола, АКТГ, тиреоидных гормонов, регулирует уровень глюкозы в мозге [37]
<i>NGF</i> , фактор роста нервов	Белок NGF усиливает рост нейритов центральных и периферических нейронов, способствует их дифференцировке и созреванию, поддерживая нормальную функцию нервной системы и ее восстановление после травмы. Патогенные варианты связаны с умственной отсталостью [38]
<i>CNTNAP2</i> , контактин-ассоциированный белок, подобный 2-му белку	Снижение экспрессии <i>CNTNAP2</i> связано с нарушениями развития нервной системы: синдромом Жюлья де ла Туретта, умственной отсталостью, обсессивно-компульсивным расстройством, кортикальной дисплазией, синдромом фокальной эпилепсии, аутизмом, шизофренией, синдромом Питта–Хопкинса и дефицита внимания и гиперактивности [39]
<i>RELN</i> , белок рилин	Белок участвует в миграции нейронов во время развития мозга и в синаптической пластичности во взрослом мозге. Патогенные варианты в гене <i>RELN</i> и сигнальном пути рилина ассоциированы с такими неврологическими расстройствами, как шизофрения, биполярное расстройство, депрессия и расстройства аутистического спектра, а также изменением статуса метилирования [40]

Окончание таблицы

Ген, белок	Вероятный механизм действия
<i>FMR1</i> , FMRP — белок умственной отсталости хрупкой X хромосомы	Синдром хрупкой хромосомы X. Белок FMRP связывается и транспортирует мРНК из ядра в цитозоль к рибосомам, где синтезируются белки. FMRP также участвует в связывании мРНК с рибосомой, трансляции белков, регуляции экспрессии хроматина через связывание микроРНК, созревании и пластичности синапсов, открытии ионных каналов. FMRP участвуют в активации ERK1/2 каскада, который приводит к изменениям цитоскелета и стимуляции роста нейритов [41]
<i>MECP2</i> , метил-СрG связывающий белок-2	Синдром Ретта. Модификация хроматина через метилирование, супрессия транскрипции метилированных генов. Белок участвует в синаптической пластичности, образовании и поддержании синаптических контактов между нейронами. Усиливает синаптическую передачу в глутаматергических возбуждающих нейронах гиппокампа в раннем постнатальном развитии, что может способствовать развитию неврологических расстройств при изменении уровней MeCP2 [42]
<i>UBE3A</i> , убиквитинлигаза E3A	Синдром Ангельмана. Фермент убиквитининовой системы деградации белков и коактиватор транскрипции гена <i>Ube3A</i> , который регулирует развитие возбуждающих синапсов, контролируя деградацию синаптического цитоскелетного белка Arc, который способствует интернализации глутаматных AMPA-рецепторов. Нарушение функции <i>Ube3A</i> в нейронах приводит к увеличению экспрессии Arc и уменьшению количества AMPA-рецепторов в возбуждающих синапсах, что может способствовать когнитивной дисфункции при синдроме Ангельмана [43]

Авторы обнаружили, что rs6191 и rs25531 ассоциированы соответственно со снижением (доминирующая модель ОШ 0,564; 95% ДИ 0,389–0,819; $p=0,003$) и повышением (мультипликативная модель ОШ 1,380; 95% ДИ 1,111–1,714; $p=0,004$) риска развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Оба SNPs были достоверно ($p=0,006$ и $p=0,003$ соответственно) связаны с дефицитом внимания, но не с гиперактивностью. Кроме того, между этими SNPs наблюдалось взаимодействие [45]. Поскольку у детей с расстройствами аутистического спектра частым симптомом бывает дефицит внимания или гиперактивность, то SNP rs25531 *SLC6A4* и rs6191 *NR3C1* могут быть ассоциированы с развитием расстройств аутистического спектра.

Окситоцин регулирует синаптическую передачу и активность нейронов в центрах мозга (см. таблицу). В исследовании S. Wu и соавт. [46] обнаружили ассоциацию rs2254298 (A:Z=2,287; $p=0,0222$) и rs53576 (A: Z=2,573; $p=0,0101$) гена *OXTR* с развитием аутизма у детей в Китае. Следует отметить, что у китайцев и японцев с риском развития расстройств аутистического спектра был ассоциирован аллель «А» rs2254298, тогда как у населения европеоидной расы с риском развития аутизма был связан аллель «Г» этого полиморфизма [47]. Затем установлена ассоциация ($p=0,000019$) 5-локусного гаплотипа rs237897-rs13316193-rs237889-rs2254298-rs2268494 гена *OXTR* с расстройствами аутистического спектра, которая подтвердила участие вариантов гена окситоцинового рецептора с риском развития этого заболевания [48]. D. LoPano и соавт. [49] в результате проведения мета-анализа с участием 4000 пациентов установили ассоциации SNP rs7632287, rs237887, rs2268491, rs2254298 гена *OXTR* с развитием аутизма. У аутичных пациентов с генотипами GA и AA rs237902 в гене *OXTR*

наблюдаются более тяжелые фенотипы заболевания, чем у носителей генотипа GG [50].

Известно, что нейротрофический фактор мозга (BDNF) усиливает возбуждающую синаптическую передачу серотонина через глутаматные рецепторы NMDA, участвуя в процессах обучения, памяти и реактивности на стресс [37]. H.J. Yoo и соавт. [51] изучили ассоциацию SNPs rs6265, rs11030101, rs7103411 и rs7103873 в гене *BDNF* с симптомами расстройств аутистического спектра. Авторы установили ассоциации ($p=0,019$; $p=0,015$) «А» аллелей rs6265A, rs11030101A SNPs соответственно с симптомами «ограниченных, повторяющихся и стереотипных паттернов поведения» и «озабоченности частью предметов или нефункциональными элементами материала». Следовательно, полиморфизмы гена *BDNF* участвуют в патогенезе расстройств аутистического спектра [51].

В связи с тем что сниженная экспрессия контактин-ассоциированного белка-2 (CNTNAP2) ассоциирована с нарушениями развития нервной системы, умственной отсталостью, дефицитом внимания, гиперактивностью и аутизмом (см. таблицу), D. Li и соавт. [52] изучили ассоциации rs2710102, rs7794745 гена *CNTNAP2* с объемом серого вещества и социальными показателями у 442 здоровых участников. Результаты показали, что гомозиготные носители GG-rs2710102 имеют меньший объем левой верхней височной извилины, чем носители аллеля А (AA и AG), тогда как участники с rs7794745-ТТ и АТ имеют меньший объем правой парагиппокампальной, левой верхней височной извилины коры и левой нижней теменной доли, чем лица с генотипом rs7794745-AA. Сниженный объем левой верхней височной извилины и парагиппокампальной коры ассоциирован с ухудшением социальной активности [52]. Эти результаты позволяют предположить

генетическое влияние вариантов *CNTNAP2* на снижение социальной активности, опосредованное височной корой у детей с аутизмом.

Поскольку метил-СрG-связывающий белок-2 (*MECP2*) изменяет уровень транскрипции путем метилирования генов, участвующих в синаптической пластичности глутаматергических нейронов гиппокампа (см. таблицу), целесообразно изучить генетические варианты этого гена у пациентов с аутизмом [42]. Zh. Wen и соавт. [53] провели полноэкзомное секвенирование для скрининга патогенных вариантов в гене *MECP2* у 120 пациентов с расстройствами аутистического спектра. Исследователи идентифицировали 3 миссенс-варианта: р.Р152L (с.455С>Т), р.Р376S (с.1162С>Т) и р.Р294Х (с.880С>Т) *MECP2* у 3 пациентов с аутизмом. Генетические варианты р.Р152L и р.Р294Х возникли *de novo*, а р.Р376S наследовалась по материнской линии. Когда мутанты гена *MeCP2* были экспрессированы в кортикальных нейронах мыши, наблюдались аномалии роста дендритов и аксонов, показывая, что патогенные варианты *MECP2*, ассоциированные с аутизмом, нарушают правильное развитие нейронов. Авторы делают вывод, что миссенс-варианты с потерей функции гена *MECP2* могут приводить к развитию расстройств аутистического спектра [53].

Известно, что убиквитинлигаза Е3А (*UBE3A*) является ферментом убиквитининовой системы деградации белков, экспрессируется в нейрональных предшественниках и глиальных клетках, позволяя предположить, что патогенные варианты гена *UBE3A*, связанные с усилением функции, могут вызывать нарушения нервного развития. L. Xing и соавт. [54] создали линию мышей, несущих генетический вариант усиления функции р. Т485А (Т503А у мышей) *UBE3A*, связанную с аутизмом, и оценили фенотипы животных, унаследовавших мутантный аллель по отцовской или материнской линиям или от обоих родителей. Авторы обнаружили, что экспрессия Т503А по отцовской и материнской линиям приводит к повышенной активности *UBE3A* в нервных предшественниках и глиальных клетках. Экспрессия Т503А материнского аллеля приводит к сильному повышению активности *UBE3A* в нейронах. Экспрессия материнского и отцовского Т503А аллелей способствует

увеличению количества интернейронов линии Zschr12 в эмбриогенезе. Авторы полагают, что генетические варианты приводят к усилению функции белка *UBE3A*, который способствует дерегуляции синаптической пластичности в нейрональных предшественниках и глиальных клетках при эмбриогенезе, что может быть одним из механизмов развития расстройств аутистического спектра.

Таким образом, патогенные варианты или SNPs в генах *FOXP1*, *NF2*, *GTF2I*, *PAK2*, *GABRB3*, *SLC6A4*, *NR3C1*, *HSD11B2*, *OXTR*, *CAPS2*, *BDNF*, *NGF*, *CNTNAP2*, *RELN*, *FMRI*, *MECP2*, *UBE3A* изменяют функции кодируемых белков и пептидов, а через них вызывают дерегуляцию нейрофизиологических, когнитивных и поведенческих процессов у детей с расстройствами аутистического спектра. Кроме того, на указанные процессы влияет уровень или активность белков, которые предопределяются уровнем экспрессии генов, регулируемых эпигенетическими механизмами, такими как метилирование.

Заключение

Проведенный аналитический обзор исследований, посвященных генетическим и эпигенетическим факторам расстройств аутистического спектра, свидетельствует, что в основе нарушений таких когнитивных процессов, как внимание, скорость обработки информации, рабочая память, обучение, исполнительные функции, эмоциональный фон и обсессивно-компульсивное, повторяющееся поведение лежат генетические (SNP) изменения экспрессии многих генов, в том числе *FOXP1*, *NF2*, *GTF2I*, *PAK2*, *GABRB3*, *SLC6A4*, *NR3C1*, *HSD11B2*, *OXTR*, *CAPS2*, *BDNF*, *NGF*, *CNTNAP2*, *RELN*, *FMRI*, *MECP2*, *UBE3A*. Некоторые из этих генов (*RELN*) ассоциированы с тяжестью расстройств аутистического спектра. Оценка уровня экспрессии этих генов может служить генетическими биомаркерами для диагностики, в том числе дифференциальной, клинических симптомов, тяжести расстройств аутистического спектра, синдрома ломкой X-хромосомы и определения воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды. Однако для идентификации клинических биомаркеров расстройств аутистического спектра необходимо воспроизвести полученные результаты в дальнейших независимых исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Jasoliya M., Gu J., AlOlaby R.R., Durbin-Johnson B., Chedin F., Tassone F. Profiling Genome-Wide DNA Methylation in Children with Autism Spectrum Disorder and in Children with Fragile X Syndrome. *Genes* (Basel) 2022; 13(10): 1795. DOI: 10.3390/genes13101795
2. Autism spectrum disorders. World Health Organization. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders/> / Ссылка активна на 6.02.2024.
3. Maenner M.J., Shaw K.A., Baio J. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years — autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, united states, 2016. *MMWR Surveill Summ* 2020; 69: 1. DOI: 10.15585/mmwr.ss6802a1
4. Living With Autism. <https://www.easterseals.com/in-sw/explore-resources/living-with-autism/> / Ссылка активна на 03.10.2023.

5. Cortese S., Solmi M., Michelini G., Bellato A., Blanner C., Canozzi A. et al. Candidate diagnostic biomarkers for neurodevelopmental disorders in children and adolescents: A systematic review. *World Psychiatry* 2023; 22: 129–149. DOI: 10.1002/wps.21037
6. Doernberg E., Hollander E. Neurodevelopmental disorders (ASD and ADHD): DSM-5, ICD-10, and ICD-11. *CNS Spectrums* 2016; 21(4): 295–299. DOI: 10.1017/S1092852916000262
7. Treffert D.A. The savant syndrome: an extraordinary condition. A synopsis: past, present, future. *Philosophical Transactions of The Royal Society B. Biol Sci* 2009; 364(1522): 1351–1357. DOI: 10.1098/rstb.2008.0326
8. Lai M.C., Lombardo M.V., Baron-Cohen S. Autism. *Lancet* 2014; 383(9920): 896–910. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61539-1
9. Kaufmann W.E., Kidd S.A., Andrews H.F., Budimirovic D.B., Esler A., Haas-Givler B. et al. Autism Spectrum Disorder in Fragile X Syndrome: Cooccurring Conditions and Current Treatment. *Pediatrics* 2017; 139(Suppl 3): S194–S206. DOI: 10.1542/peds.2016-1159F
10. Buiting K., Williams C., Horsthemke B. Angelman syndrome — insights into a rare neurogenetic disorder. *Nat Rev Neurol* 2016; 12(10): 584–593. DOI: 10.1038/nrnneurol.2016.133
11. Horigane S.-I., Ozawa Y., Zhang J., Todoroki H., Miao P., Haijima A. et al. A mouse model of Timothy syndrome exhibits altered social competitive dominance and inhibitory neuron development. *FEBS Open Bio* 2020; 10(8): 1436–1446. DOI: 10.1002/2211-5463.12924
12. Spinazzi N.A., Velasco A.B., Wodecki D.J., Patel L. Autism Spectrum Disorder in Down Syndrome: Experiences from Caregivers. *J Autism Dev Disord* 2023. DOI: 10.1007/s10803-022-05758-x
13. Quesnel-Vallières M., Weatheritt R.J., Cordes S.P., Blencowe B.J. Autism Spectrum Disorder: Insights into Convergent Mechanisms from Transcriptomics. *Nat Rev Genet* 2019; 20: 51–63. DOI: 10.1038/s41576-018-0066-2
14. Dickerson A.S., Rahbar M.H., Bakian A.V., Bilder D.A., Harrington R.A., Pettygrove S. et al. Autism spectrum disorder prevalence and associations with air concentrations of lead, mercury, and arsenic. *Environment Monitoring Assessm* 2016; 188(7): 407. DOI: 10.1007/s10661-016-5405-1
15. Bölte S., Girdler S., Marschik P.B. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cell Mol Life Sci* 2019; 76: 1275–1297. DOI: 10.1007/s00018-018-2988-4
16. Emberti Gialloreti L., Mazzone L., Benvenuto A., Fasano A., Alcon A.G., Kraneveld A. et al. Risk and protective environmental factors associated with autism spectrum disorder: evidence-based principles and recommendations. *J Clin Med* 2019; 8(2): 217. DOI: 10.3390/jcm8020217
17. Cheroni C., Caporale N., Testa G. Autism spectrum disorder at the crossroad between genes and environment: Contributions; convergences; and interactions in ASD developmental pathophysiology. *Mol Autism* 2020; 11: 69. DOI: 10.1186/s13229-020-00370-1
18. Falk A., Heine V.M., Harwood A.J., Sullivan P.F., Peitz M., Brüstle O. et al. Modeling psychiatric disorders: from genomic findings to cellular phenotypes. *Mol Psychiatry* 2016; 21(9): 1167–1179. DOI: 10.1038/mp.2016.89
19. De Rubeis S., He X., Goldberg A.P., Poultney C.S., Samocha K., Cicek A.E. et al. Synaptic, Transcriptional and Chromatin Genes Disrupted in Autism. *Nature* 2014; 515: 209–215. DOI: 10.1038/nature13772
20. Gaugler T., Klei L., Sanders S.J., Bodea C.A., Goldberg A.P., Lee A.B. et al. Most Genetic Risk for Autism Resides with Common Variation. *Nat Genet* 2014; 46: 881–885. DOI: 10.1038/ng.3039
21. Sanders S.J., He X., Willsey A.J., Ercan-Sencicek A.G., Samocha K.E., Cicek A.E. et al. Insights into Autism Spectrum Disorder Genomic Architecture and Biology from 71 Risk Loci. *Neuron* 2015; 87: 1215–1233. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.09.016
22. Yu T.W., Chahrour M.H., Coulter M.E., Jiralerspong S., Okamura-Ikeda K., Ataman B. et al. Using Whole-Exome Sequencing to Identify Inherited Causes of Autism. *Neuron* 2013; 77: 259–273. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.11.002
23. Doan R.N., Lim E.T., De Rubeis S., Betancur C., Cutler D.J., Chiocchetti A.G., et al.; Autism Sequencing Consortium. Recessive Gene Disruptions in Autism Spectrum Disorder. *Nat Genet* 2019; 51: 1092–1098. DOI: 10.1038/s41588-019-0433-8
24. Yang C., Li J., Wu Q., Yang X., Huang A.Y., Zhang J. et al. AutismKB 2.0: A knowledgebase for the genetic evidence of autism spectrum disorder. *Database* 2018; 2018: bay106. DOI: 10.1093/database/bay106
25. Weiner D.J., Wigdor E.M., Ripke S., Walters R.K., Kosmic J.A., Grove J., et al.; iPSYCH-Broad Autism Group. Polygenic transmission disequilibrium confirms that common and rare variation act additively to create risk for autism spectrum disorders. *Nat Genet* 2017; 49(7): 978–985. DOI: 10.1038/ng.3863
26. Lord C., Brugha T.S., Charman T., Cusack J., Dumas G., Frazier T. et al. Autism spectrum disorder. *Nat Rev Dis Prim* 2020; 6: 5. DOI: 10.1038/s41572-019-0138-4
27. Lozano R., Gbokie C., Siper P.M., Srivastava S., Saland J.M., Sethuram S. et al. FOXP1 Syndrome: A Review of the Literature and Practice Parameters for Medical Assessment and Monitoring. *J Neurodev Disord* 2021; 13(1): 18. DOI: 10.1186/s11689-021-09358-1
28. Lavado A., He Y., Paré J., Neale G., Olson E.N., Giovannini M., Cao X. Tumor Suppressor Nf2 Limits Expansion of the Neural Progenitor Pool by Inhibiting Yap/Taz Transcriptional Coactivators. *Development* 2013; 140: 3323–3334. DOI: 10.1242/dev.096537
29. Antonell A., Del Campo M., Magano L.F., Kaufmann L., de la Iglesia J.M., Gallastegui F. et al. Partial 7q11.23 Deletions Further Implicate GTF2I and GTF2IRD1 as the Main Genes Responsible for the Williams-Beuren Syndrome Neurocognitive Profile. *J Med Genet* 2010; 47(5): 312–320. DOI: 10.1136/jmg.2009.071712
30. Wang Y., Zeng C., Li J., Zhou Z., Ju X., Xia S. et al. PAK2 Haploinsufficiency Results in Synaptic Cytoskeleton Impairment and Autism-Related Behavior. *Cell Rep* 2018; 24: 2029–2041. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.07.061
31. Noroozi R., Taheri M., Ghafouri-Fard S., Bidel Z., Omrani M.D., Moghaddam A.S. et al. Meta-analysis of GABRB3 Gene Polymorphisms and Susceptibility to Autism Spectrum Disorder. *J Mol Neurosci* 2018; 65(4): 432–437. DOI: 10.1007/s12031-018-1114-2
32. Provenzi L., Fumagalli M., Sirgiovanni I., Giorda R., Pozzoli U., Morandi F. et al. Pain-related stress during the Neonatal Intensive Care Unit stay and SLC6A4 methylation in very preterm infants. *Front Behavioral Neurosci* 2015; 9: 99. DOI: 10.3389/fnbeh.2015.00099
33. Kertes D.A., Kamin H.S., Hughes D.A., Rodney N.C., Bhatt S., Mulligan C.J. Prenatal Maternal Stress Predicts Methylation of Genes Regulating the Hypothalamic–Pituitary–Adrenocortical System in Mothers and Newborns in the Democratic Republic of Congo. *Child Dev* 2016; 87: 61–72. DOI: 10.1111/cdev.12487
34. Jensen Peña C., Monk C., Champagne F.A. Epigenetic effects of prenatal stress on 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-2 in the placenta and fetal brain. *PLoS One* 2012; 7(6): e39791. DOI: 10.1371/journal.pone.0039791
35. Pierzynowska K., Gaffke L., Zabińska M., Cyske Z., Rintz E., Wiśniewska K. et al. Roles of the Oxytocin Receptor (OXTR)

- in Human Diseases. Intern J Mol Sci 2023; 24(4): 3887. DOI: 10.3390/ijms24043887
36. Song X., Zhou X., Yang F., Liang H., Wang Z., Li R. et al. Association between prenatal bisphenol a exposure and promoter hypermethylation of CAPS2, TNFRSF25, and HKR1 genes in cord blood. Environ Res 2020; 190: 109996. DOI: 10.1016/j.envres.2020.109996
 37. Kundakovic M., Jaric I. The Epigenetic Link between Prenatal Adverse Environments and Neurodevelopmental Disorders. Genes (Basel) 2017; 8(3): 104. DOI: 10.3390/genes8030104
 38. Aloe L., Rocco M.L., Bianchi P., Manni L. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. J Transl Med 2012; 10: 239. DOI: 10.1186/1479-5876-10-239
 39. Poot M. Connecting the CNTNAP2 Networks with Neurodevelopmental Disorders. Mol Syndromol 2015; 6(1): 7–22. DOI: 10.1159/000371594
 40. Jossin Y. Reelin Functions, Mechanisms of Action and Signaling Pathways During Brain Development and Maturation. Biomolecules 2020; 10: 964. DOI: 10.3390/biom10060964
 41. Davis J.K., Broadie K. Multifarious Functions of the Fragile X Mental Retardation Protein. Trends Genet 2017; 33(10): 703–714. DOI: 10.1016/j.tig.2017.07.008
 42. Sánchez-Lafuente C.L., Kalynchuk L.E., Caruncho H.J., Ausió J. The Role of MeCP2 in Regulating Synaptic Plasticity in the Context of Stress and Depression. Cells 2022; 11(4): 748. DOI: 10.3390/cells11040748
 43. Greer P.L., Hanayama R., Bloodgood B.L., Mardinly A.R., Lipton D.M., Flavell S.W. et al. The Angelman Syndrome-associated ubiquitin ligase Ube3A regulates synapse development by ubiquitinating Arc. Cell 2010; 140(5): 704–716. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.026
 44. Chen M., Sun Y., Qian Y., Chen N., Li H., Wang L., Dong M. Case report: FOXP1 syndrome caused by a de novo splicing variant (c.1652+5 G>A) of the FOXP1 gene. Front Genet 2022; 13: 926070. DOI: 10.3389/fgene.2022.926070
 45. Chen X., Wang M., Zhang Q., Hou Y., Huang X., Li S., Wu J. Stress response genes associated with attention deficit hyperactivity disorder: A case-control study in Chinese children. Behav Brain Res 2019; 363: 126–134. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.01.051
 46. Wu S., Jia M., Ruan Y., Liu J., Guo Y., Shuang M. et al. Positive association of the oxytocin receptor gene (OXTR) with autism in the Chinese Han population. Biol Psychiatry 2005; 58: 74–77. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.03.013
 47. Liu X., Kawamura Y., Shimada T., Otowa T., Koishi S., Sugiyama T. et al. Association of the oxytocin receptor (OXTR) gene polymorphisms with autism spectrum disorder (ASD) in the Japanese population. J Hum Genet 2010; 55: 137–141. DOI: 10.1038/jhg.2009.140
 48. Lerer E., Levi S., Salomon S., Darvasi A., Yirmiya N., Ebstein R.P. Association between the oxytocin receptor (OXTR) gene and autism: Relationship to Vineland Adaptive Behavior Scales and cognition. Mol Psychiatry 2008; 13: 980–988. DOI: 10.1038/sj.mp.4002087
 49. LoParo D., Waldman I.D. The oxytocin receptor gene (OXTR) is associated with autism spectrum disorder: A meta-analysis. Mol Psychiatry 2015; 20: 640–646. DOI: 10.1038/mp.2014.77
 50. Ocakoğlu F.T., Köse S., Özbaran B., Onay H. The oxytocin receptor gene polymorphism -rs237902- is associated with the severity of autism spectrum disorder: A pilot study. Asian J Psychiatr 2018; 31: 142–149. DOI: 10.1016/j.ajp.2018.01.002
 51. Yoo H.J., Yang S.Y., Cho I.H., Park M., Kim S.A. Polymorphisms of BDNF Gene and Autism Spectrum Disorders: Family Based Association Study with Korean Trios. Psychiatry Investig 2014; 11(3): 319–324. DOI: 10.4306/pi.2014.11.3.319
 52. Li D., Zhang L., Bai T., Huang W., Ji G-J., Yang T. et al. Common variants of the autism-associated CNTNAP2 gene contribute to the modulatory effect of social function mediated by temporal cortex. Behav Brain Res 2021; 409:113319. DOI: 10.1016/j.bbr.2021.113319
 53. Wen Z., Cheng T-L., Li G-Z., Sun S-B., Yu S-Y., Zhang Y. et al. Identification of autism-related MECP2 mutations by whole-exome sequencing and functional validation. Mol Autism 2017; 8: 43. DOI: 10.1186/s13229-017-0157-5
 54. Xing L., Simon J.M., Ptacek T.S., Yi J.J., Loo L., Mao H. et al. Autism-linked UBE3A gain-of-function mutation causes interneuron and behavioral phenotypes when inherited maternally or paternally in mice. Cell Rep 2023; 42(7): 112706. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.112706
 55. Moore L., Le T., Fan G. DNA Methylation and Its Basic Function. Neuropsychopharmacol 2013; 38: 23–38. DOI: 10.1038/npp.2012.112

Поступила: 06.12.23

Received on: 2023.12.06

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда, проект № 22–15–00324 «Социальные тактильные контакты и их роль в психоэмоциональной реабилитации» (<https://rscf.ru/en/project/22-15-00324>).

Funding: The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation, project No. 22–15–00324 “Social tactile contacts and their role in psycho-emotional rehabilitation” (<https://rscf.ru/en/project/22-15-00324>).

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of other conflict of interest, which should be reported.