

РИБОСОМНЫЕ ГЕНЫ КАК ФАКТОР, МОДУЛИРУЮЩИЙ РАЗВИТИЕ АУТИЗМА И ШИЗОФРЕНИИ

Л.Н. Пороховник², Н.А. Ляпунова², Г.В. Козловская¹, М.А. Калинина¹,
Ю.А. Прус¹, Н.И. Голубева¹, Н.Л. Горбачевская¹, А.Б. Сорокин

¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва

*Представлены исследования, проведенные в Медико-генетическом научном центре РАМН, показавшие, что одни и те же внешние воздействия на культуру клеток *in vitro* могут оказывать разное влияние на клетки в зависимости от их способности преодолевать последствия окислительного стресса. Показано, что стрессоустойчивость клеток в значительной степени определяется количеством копий активных рибосомных генов (РГ) в геноме клеток.*

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, детский аутизм, рибосомные РНК, шизофрения.

В настоящее время проблема расстройств аутистического спектра (РАС) привлекает широкое внимание мировой медицинской общности в связи со значительным увеличением их распространённости [9, 13, 16]. Достаточно сказать, что по данным исследования, проведенного на безвыборочных популяциях детей в возрасте 8 лет, опубликованном в 2012 г., за 6 лет (с 2002 по 2008 г.) частота РАС увеличилась почти вдвое и в настоящее время составляет 1:88 в популяции [16]. По мнению ряда исследователей [13, 16, 17], аутизм представляет собой множество различных генетически обусловленных заболеваний с общими фенотипическими проявлениями в виде основной триады симптомов: нарушение социального взаимодействия, аномалии речевого общения, стереотипные поведение, интересы и активность (МКБ-10). Однако стремительное увеличение количества детей с этим нарушением развития не может быть обусловлено чисто генетическими факторами. Очевидно, здесь важную роль играют различные средовые воздействия, фатально действующие в критические периоды онтогенеза. Можно предположить, что в определенных условиях небольшие изменения в геномной ДНК (однонуклеотидные замены или изменение числа копий определенных нуклео-

тидных последовательностей) могут оказаться критически важными и направить генетически предопределенное развитие по иному пути. Такими факторами могут являться разнообразные изменения окружающей среды и образа жизни, с некоторыми из которых человечество ранее не сталкивалось: изменение пищевого рациона, неконтролируемое количество антибиотиков и пестицидов в продуктах питания, различные заболевания и препараты, используемые при терапии этих заболеваний, вакцины и, наконец, психогенные влияния. Все перечисленные факторы могут провоцировать в организме ребенка окислительный стресс (ОС), который, в свою очередь, может повлиять на процессы нейрогенеза, происходящие в центральной нервной системе (ЦНС) в постнатальный период, и нарушить нормальный ход онтогенеза [10–12, 17, 19].

В исследованиях, проведенных в Медико-генетическом научном центре РАМН, было показано, что одни и те же внешние воздействия на культуру клеток *in vitro* могут оказывать разное влияние на клетки в зависимости от их способности преодолевать последствия ОС [3]. В цитируемой работе показано, что стрессоустойчивость клеток в значительной степени определяется количеством копий активных рибосомных генов (РГ) в геноме клеток.

РГ кодируют рибосомные РНК (рРНК), которые в комплексе с рибосомными белками формируют рибосомы – клеточные органеллы, на которых осуществляется трансляция всей генетической информации, закодированной в геномной ДНК, в аминокислотные последовательности молекул белка. Транскрипция генов рРНК происходит в ядрышке интерфазного ядра. В клетках эукариотических организмов одновременно функционируют несколько миллионов рибосом, и постоянно должно происходить их обновление. Чтобы обеспечить синтез такого количества рибосом, требуется большое число генов рРНК. Известно, что в диплоидных геномах человека в среднем содержится около 400 копий рибосомных повто-

ров. При этом согласно данным, полученным Н.Н. Вейко с сотрудниками, дополненным в последующие годы [4, 6], их количество в индивидуальных геномах человека варьирует в широких пределах от 250 до 700 копий. Однако только часть копий РГ активна в отношении транскрипции рРНК. Количество активных РГ (АкРГ) в геномах человека варьирует от 120 до 190 копий при среднем значении около 150 копий [7].

В хромосомах человека кластеры генов рРНК разного размера расположены в коротких плечах пяти пар акроцентрических хромосом, формируя так называемые «ядрышкообразующие районы хромосом» (ЯОР). Каждый из 10 ЯОР может содержать разное количество (от 0 до 30 копий) АкРГ. Количество АкРГ ребенка формируется в результате случайной комбинации ЯОР родительских хромосом и остается неизменным в течение жизни.

Одним из основополагающих факторов, определяющих способность клетки эффективно отвечать на стресс и выживать, является возможность быстрой активации белковых синтезов, что в свою очередь зависит от скорости синтеза рибосом *de novo*. Поскольку стадией, лимитирующей скорость биогенеза рибосом, является транскрипция генов рРНК [15, 18], естественно ожидать, что количество активных копий РГ в геноме влияет как на стрессоустойчивость здорового индивида, так и на развитие заболеваний.

В клинических исследованиях, проведенных в МГНЦ РАМН [4], было показано, что одни и те же внешние влияния могут оказывать разное воздействие на клеточные структуры в зависимости от устойчивости клеток к воздействию окисления, которая определяется геномной дозой активных рибосомных генов (ГДА РГ) *in vitro*. Так, было обнаружено, что в геномах больных ревматоидным артритом (патология, сопровождающаяся интенсивным ОС) содержится относительно мало копий АкРГ: от 120 до 160 копий при среднем 140. В цитированной работе приведены убедительные факты, демонстрирующие корреляцию проявления ряда клинических признаков заболевания с количеством АкРГ в геномной ДНК. У пациентов с выраженными формами шизофрении в возрасте от 20 до 60 лет выявлено большее количество АкРГ в геноме: от 145 до 190 копий, в среднем 170 копий [1]. В работе Л.Н. Пороховник с соавт. [8] было показано, что у пациентов с РАС, напротив, снижено количество АкРГ в геномной ДНК.

Целью настоящего исследования является поиск корреляций между клиническими особенностями аутистических нарушений и количеством активных рибосомных генов в геномах детей с разными формами РАС в сопоставлении с данными количественного ЭЭГ картирования, которые в комплексе имеют прогностическое значение для динамики РАС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В течение 2011–2014 гг. проводилось совместное исследование клинических, электроэнцефалографических и генетических особенностей у детей с РАС на базе ФГБНУ НЦПЗ РАМН и МГНЦ РАМН.

В основную группу наблюдения вошли 20 пациентов (14 мальчиков и 6 девочек) в возрасте от 2,5 до 7 лет (средний возраст $5,26 \pm 2,64$ лет) с аутистическими нарушениями. Клиническое состояние больных оценивалось динамически: первично – в пилотном исследовании и в катамнезе спустя два года.

Критериями включения в исследование являлись детский возраст, наличие синдрома аутизма по критериям ICD X (F84), информированное согласие родителей. Не включались случаи с тяжелыми церебральными органическими заболеваниями, эпилепсией и наследственными нарушениями обмена.

Отбор больных проводился на клинических базах НЦПЗ РАМН с использованием клинко-психопатологического и неврологического методов, дополненных материалами медицинской документации (карты амбулаторных исследований, предоставляемые родителями). Уточнялись генеалогические данные, особенности течения беременности и родов у матери, сведения о перенесенных ею заболеваниях, особенности раннего развития пациентов, клиническая динамика основного заболевания. Оценка выраженности аутистических нарушений проводилась с помощью рейтинговой шкалы детского аутизма Childhood Autism Rating Scale – CARS [Schopler et al., 1980]. Для исключения органических и наследственно-генетических заболеваний наряду с клиническим анализом использовали метод сравнительного ЭЭГ-картирования.

Все ЭЭГ-исследования проводились в лаборатории нейрофизиологии НЦПЗ РАМН при помощи 16-канального электроэнцефалографа фирмы «NeuroKM» (Россия), мостиковые электроды располагались в соответствии с Международной системой 10:20, в качестве референтных использовались объединенные ушные электроды. Запись проводилась от 16 активных электродов: F3, F4, F7, F8, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4, O1, O2, T3, T4, T5, T6. Во время регистрации ЭЭГ испытуемые находились в затемненной комнате в положении сидя. Осуществлялась запись ЭЭГ монополярно в состоянии спокойного бодрствования при открытых и закрытых глазах, ритмической фотостимуляции, частотой 3, 5, 7, 9, 11, 14, 18 и 21 Гц и во время проведения гипервентиляционной пробы. Компьютерная обработка полученных данных осуществлялась методом быстрого преобразования Фурье при помощи систем картирования электрической активности головного мозга Brainsys (Митрофанов А.А., Россия). В анализ включалось не менее 15 четырехсекундных от-

резков записи ЭЭГ с предварительно удаленными артефактами. В качестве группы сравнения использовали ЭЭГ-записи возрастной нормы из банка данных, созданного на базе НЦПЗ РАМН.

Определение количества активных рибосомных генов в индивидуальных геномах проводили цитогенетическим методом на лимфоцитах периферической крови. ФГА-стимулированные лимфоциты больных детским аутизмом культивировали стандартным методом. Фиксацию клеток и приготовление препаратов метафазных хромосом проводили по стандартным методам. Препараты окрашивали нитратом серебра по методу Howell Black [13] в модификации Ляпуновой Н.А. с соавт. [6]. При этой окраске металлическое серебро избирательно выпадает только над кластерами АкРГ в ЯОР, причем размер преципитата серебра пропорционален количеству копий АкРГ в кластере. Определение количества активных РГ проводили путем суммирования усредненных по 20 метафазным пластинкам ранговых оценок размера преципитата металлического серебра над каждым из десяти ЯОР в условных единицах от 0 до 4. Ранее в специальных исследованиях Вейко Н.Н. [1] было показано, что на 1 у. е. приходится 8 ± 1 копия повторов РГ. Это позволяет выражать количество АкРГ в индивидуальных геномах числом копий.

Полученные в исследовании данные о количестве АкРГ в индивидуальных геномах пациентов сопоставляли со среднепопуляционными показателями, определенными на практически здоровых индивидах из анонимной базы данных МГНЦ РАМН ($n = 715$).

Математическая обработка полученных данных проводилась при помощи пакета программ Statistica 7.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Вся когорта наблюдения РАС была разделена на три группы в соответствии с диагнозами. У трех детей было установлено шизотипическое расстройство личности (F21.8), у четырех детей был диагностирован классический детский аутизм как первазивное расстройство (F84.0), у 13 детей – аутистические расстройства процессуального характера в рамках рано начавшейся шизофрении (F20.8) и атипичного детского психоза (F84.1).

Клиническая картина у троих пациентов с шизотипическим расстройством определялась полиморфными психическими расстройствами невротического и аффективного уровня (колебания настроения, повышенная капризность, эпизоды навязчивостей, гиперчувствительность). На этом фоне в возрасте $1,4 \pm 0,11$ лет возникали аутистические нарушения относительно легкой степени выраженности. Вместе с тем уже на первом году жизни окружающие замечали меньшую зрительную и речевую активность детей,

избегание общения с близкими, в дальнейшем и со сверстниками. В течение нескольких месяцев – лет не отмечалось заметного продвижения в психическом и, в частности, речевом развитии, а затем дети развивались в пределах нормативных сроков. Из троих детей у двоих, по данным CARS, не выявлено аутистических нарушений, у одного – нарушения средней тяжести. Копийность АкРГ у этих пациентов была от 140 до 160 копий (среднее – 145 копий), т. е. в области средних показателей здоровой популяции. В ЭЭГ патологических изменений альфа-ритма и активность бета-диапазона не выявлялось.

Вторую группу составили 4 детей с классическим детским аутизмом типа Каннера (F84.0). Клиническая картина заболевания у этих детей укладывалась в рамки первазивного психического расстройства с симптомами когнитивного дефицита и умеренными аутистическими симптомами по шкале CARS. Раннее психическое развитие у них не сопровождалось заметным регрессом в общем развитии. В остальном круг психопатологических симптомов совпадал с симптомами болезни остальных детей. По данным ЭЭГ альфа-ритм был в границах нормы. Уровень бета-активности был достоверно повышен, что типично для классического аутизма.

В третью группу пациентов вошли 13 детей с рано начавшейся шизофренией и атипичным детским психозом (F20.8, F84.1) с началом патологических изменений в возрасте старше 1,5 лет.

В случаях рано начавшейся шизофрении (подгруппа 8 детей – F20.8) заболевание начиналось исподволь с появления сначала нарушений настроения, страхов навязчивого или бредоподобного характера, вегетативных расстройств – нарушений сна, питания (избирательность в еде), искаженного формирования навыков опрятности, нередко с перверзиями. Дальнейшее течение заболевания сопровождалось появлением собственно аутистических симптомов. Помимо отмеченных нарушений, у 5 детей в возрасте $1,7 \pm 0,25$ лет обнаруживались симптомы регресса в речевом и познавательном развитии. Динамика регресса была быстрой в течение 1–2 месяцев, сменялась периодом относительно стабильного состояния болезни, «стагнации», в течение которой сохранялись выраженные аутистические нарушения (по CARS – тяжелые нарушения), практически отсутствовала речь. Типичным для внешнего облика больных были апатичное, отсутствующее выражение лица, скользкий избегающий взгляд. В поведении детей преобладали однообразные интересы, стереотипные игры. Периоды отрешенности, застывания в позах и апатии сменялись кататоническим возбуждением (кружением, прыжками, ходьбой на цыпочках и т.п.) с криком и агрессией к окружающим. В совместную деятельность дети не вовлекались. При попытке привлечь их к игре, занятиям отталкивали взрослого руками, убегали.

Во второй подгруппе у 5 детей с атипичным детским психозом (F84.1) начало заболевания относится к возрасту старше 1,5 лет, возникая, как правило, после биологического или психологического стрессового воздействия. Клиническая картина заболевания проявлялась острым регрессом развития в виде внезапного исчезновения речи, гигиенической опрятности и других навыков самообслуживания, которые были уже частично или полностью сформированы. Одновременно возникала психическая и физическая гиперчувствительность в виде непереносимости громких звуков, прикосновения к телу и особенно – к голове, сопровождавшаяся бурным сопротивлением мытью головы, стрижке волос, ногтей. Нарушались все виды общения ребенка с окружающими – зрительное, вербальное, тактильное, эмоциональное в виде псевдоглухоты, псевдослепоты, эмоциональной тупости. Возникновение сверхсимбиотической связи с матерью (непереносимость разлуки) сопровождалось равнодушием к ней, взаимодействием как с неодушевленным предметом (феномен протодиакриза). В двигательной сфере отмечалось кататоническое двигательное возбуждение – манежный бег, ходьба на цыпочках (походка балерины), разболтанность и одновременно угловатость движений, мышечная дистония. Появлялись регрессивные формы игры, вычурные акты дефекации, нелепые страхи (горшка, куклы, предметов определенных цветов и т.п.). Отмечалась вычурность в еде – обнюхивание пищи, отказ от нового, однообразное меню. Имели место нарушения сна в виде отказа от дневного сна, длительных ритуалов засыпания по вечерам, панических реакций с пробуждением среди ночи, ночных бдений. В неврологическом

статусе (в первой и второй подгруппе) выявлялись нелокализованные неврологические знаки, в вегетативном статусе отмечались симпатико- и амфотония. По шкале CARS аутистические нарушения оценивались как тяжелые. Спустя 1–2 года от начала периода «стагнации» появлялась положительная динамика в развитии речи, уменьшалась выраженность аутистических симптомов.

В ЭЭГ у всех детей третьей группы обнаруживались те или иные нарушения формирования корковой ритмики. У 5 детей альфа-ритм по частоте был ниже границ возрастной нормы, в 3 случаях обнаруживались изменения по органическому типу в виде замедления корковой ритмики – д-волны; у 6 пациентов бета-активность была достоверно выше возрастных нормативов.

В раннем анамнезе у пациентов всех трех групп не отмечалось существенных нарушений течения беременности. Дети рождались весом более 3000 г (в среднем $3300 \pm 103,3$), длиной $52,23 \pm 0,44$ см, что говорит о достаточно благополучном течении антенатального периода. Динамика раннего развития первого года жизни, тем не менее, сопровождалась специфическими особенностями по типу шизотипического диатеза. Манифестации заболевания у большинства детей предшествовали провоцирующие факторы – биологические (заболевания инфекционные и неинфекционные, антибактериальная терапия, хирургические вмешательства, профилактические вакцинации и пр.), психологические (испуг, разлука с матерью, смена обстановки и др.). И хотя сами по себе отмечавшиеся внешние факторы были незначительными по силе и масштабу, они происходили в критический период онтогенеза, когда любое из этих воздействий вызывает

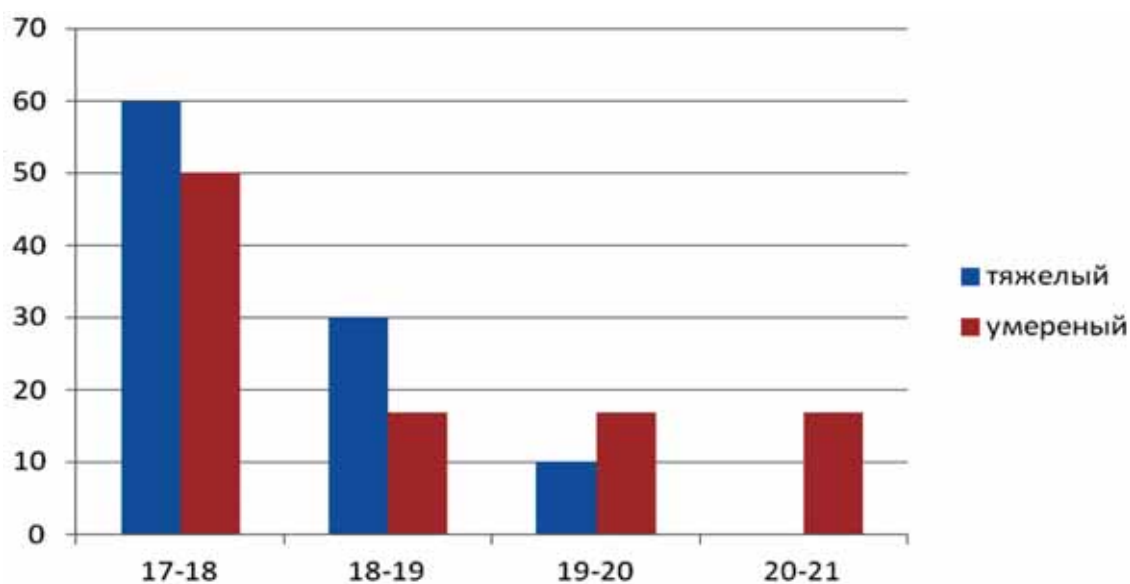


Рисунок. Выраженность тяжести аутистических расстройств в зависимости от количества активных рибосомных генов. По оси ординат – процент детей с тяжелыми аутистическими проявлениями (левые столбики) и умеренно выраженными аутистическими проявлениями (правые столбики). По оси абсцисс – количество активных рибосомных генов в условных единицах

стресс, разрушительная сила которого определяется уровнем сопротивляемости организма и, соответственно, зависит от количества активных рибосомных генов. В нашем исследовании этот показатель во всех группах детей с различными проявлениями РАС был ниже нормы и варьировал от 17,10 до 20,20 у.е. при среднем $18,37 \pm 0,56$, тогда как в контрольной группе имеет место нормальное распределение показателей активности копирования рибосомальных генов. Полученные данные можно интерпретировать как наличие у детей с аутистическими нарушениями тенденции к повышению чувствительности к окислительному стрессу.

Была выявлена зависимость выраженности аутистических проявлений от количества копий активных генов рРНК, число которых было ниже у пациентов с тяжелыми аутистическими расстройствами. Следует отметить, что в группе шизофрении были представлены как самые высокие, так и самые низкие значения АкРг в соответствии с клиникой психических расстройств (рисунок).

ЭЭГ картина группы РАС в целом характеризовалась повышенным содержанием бета-активности. При этом у детей с аутизмом альфа-ритм по частоте был в границах нормы в отличие от детей, страдающих шизофренией, которые демонстрировали, как правило, низкочастотный альфа-ритм и в небольшом количестве случаев – повышенный уровень медленной активности. Уровень бета-активности превышал нормативный уровень у большинства детей, но все же был выше в группе детей-аутистов. Таким образом, данные ЭЭГ указывают на нарушение у подавляющего числа исследованных пациентов соотношения тормозных и возбуждающих процессов в ЦНС с преобладанием последних у детей с аутизмом. У пациентов с шизофренией больше представлены черты задержки формирования корковой ритмики, с усилением медленных форм активности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование подтвердило высказанное предположение о том, что у детей с РАС может быть пониженное количество копий активных генов рРНК. Для всей группы в целом этот показатель оказался ниже, чем в контрольной группе, что говорит о повышенной чувствительности пациентов с аутистическими расстройствами к стрессу. Выделение отдельных диагностических подгрупп в общей группе РАС позволило обнаружить тенденцию к более выраженным аутистическим нарушениям среди пациентов с низким количеством активных генов рРНК, среди которых оказались пациенты с шизофренией. Эти факты отличаются от данных, полученных на материале взрослых пациентов с шизофренией, у которых распределение копийности активных генов рРНК было достоверно смещено в сторону высоких

показателей [3]. По-видимому, высокая чувствительность ребенка к стрессорным воздействиям (в частности, из-за низкого количества активных рибосомных генов) обуславливает выявление уже в раннем возрасте первых аутистических симптомов и специфических психофизиологических феноменов в рамках шизотипического диатеза [5]. Естественно, воздействие эндогенного процесса будет отражаться на процессе развития индивида, что придает ему определенное своеобразие в виде искажения развития, квалифицируемого как процессуальный дизонтогенез. Эту точку зрения подтверждают также данные ЭЭГ-исследования, выявившие признаки недоразвития корковой ритмики у детей с шизофренией, в сочетании с дефицитом тормозных процессов, в отличие от детей с РДА, для которых основным нарушением является именно недостаточность тормозных процессов ЦНС. Здесь следует заметить, что на развитие шизофрении и аутизма, вероятно, оказывают влияние как генетические, так и эпигенетические факторы. Последние, не изменяя геномной последовательности, в течение всей жизни начиная с раннего возраста влияют на реализацию адаптационных процессов, которые в немалой степени зависят от количества активных генов рРНК. Отсюда следует предположение, что рано начавшийся шизофренический процесс с аутистическими нарушениями при низком количестве активных рРНК приведет к более серьезным и более ранним психическим нарушениям, а также что количество активных генов рРНК может являться индикатором прогрессивности шизофрении или РАС в целом. Полученные данные расширяют наши представления о патогенетических механизмах формирования этих расстройств. Также можно сделать вывод, что исследование активности рибосомальных генов может быть использовано для оценки прогноза динамики РАС.

Литература

1. Вейко Н.Н. Структурно-функциональная организация рибосомных повторов человека: дисс. ... д-ра биол. наук: 03.00.26. – М., 2001. – 259 с.
2. Вейко Н.Н., Еголина Н.А., Радзивил Г.Г., Нурбаев С.Д., Косякова Н.В., Шубаева Н.О., Ляпунова Н.А. Количественное определение повторяющихся последовательностей в геномной ДНК человека. Обнаружение увеличенного количества рибосомных повторов в геномах больных шизофренией (результаты молекулярного и цитогенетического анализов) // Молекулярная биология. – 2003. – Т. 37, № 3. – С. 409–419.
3. Вейко Н.Н., Терехов С.М., Шубаева Н.О., Смирнова Т.Д., Иванова С.М., Еголина Н.А., Цветкова Т.Г., Спитковский Д.М., Ляпунова Н.А. «Ранний» и «поздний» ответ культивируемых фибробластов кожи здоровых доноров и больных ревматоидным артритом на окислительный стресс. Взаимосвязь между интенсивностью гибели клеток и количеством активных копий рибосомных генов // Молекулярная биология. – 2005. – Т. 39, № 2. – С. 264–275.

4. Вейко Н.Н., Шубаева Н.О., Цветкова Т.Г., Мандрон И.А., Малиновская Т.Н., Сперанский А.М., Ляпунова Н.А. Особенности количественных характеристик комплекса рибосомных генов у пациентов с тяжелыми формами ревматоидного артрита // Медицинская генетика. – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 166–167.
5. Козловская Г.В., Калинина М.А. Шизотипический диатез в раннем возрасте как предиктор шизофрении // Психиатрия. – 2013. – № 4. – С. 27–31.
6. Ляпунова Н.А., Еголина Н.А., Цветкова Т.Г., Вейко Н.Н., Кравец-Мандрон И.А., Громова Э.В., Косякова Н.В., Викторова В.В., Малиновская Т.Н. Рибосомные гены в геноме человека: вклад в генетическую индивидуальность и фенотипическое проявление дозы гена // Вестник РАМН. – 2000. – № 5. – С. 19–23.
7. Неудахин Е.В., Короткий Н.Г., Ляпунова Н.А., Еголина Н.А., Косякова Н.В., Боткина А.С., Кравец И.А. Значение геномной дозы активных рибосомных генов для оценки прогноза и степени тяжести атопического дерматита // Детская больница. – 2008. – № 3. – С. 31–35.
8. Пороховник Л.Н., Пасеков В.П., Еголина Н.А., Цветкова Т.Г., Косякова Н.В., Горбачёвская Н.Л., Сухотина Н.К., Козловская Г.В., Сорокин А.Б., Коровина Н.Ю., Прус Ю.А., Ляпунова Н.А. Окислительный стресс, гены РРНК и антиоксидантные ферменты в патогенезе шизофрении и аутизма: моделирование и клинические рекомендации // Журнал общей биологии. – 2013. – Т. 74, № 5. – С. 362–375.
9. Расстройства аутистического спектра у детей. Научно-практическое руководство / под ред. Н.В. Симашковой. – М.: Авторская академия, 2013. – С. 13–77.
10. Bitanihirwe B.K.Y., Woo T.-U.W., 2011. Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. – V. 35. – P. 878–893.
11. Crespi B.J., Crofts H.J. Association testing of copy number variants in schizophrenia and autism spectrum disorders // J Neurodev Disord. – 2012. – May 30. – № 4(1). – P. 15. doi: 10.1186/1866-1955-4-15.
12. Dakhale G., Khanzode S., Khanzode S., Saoji A., Khobragade L., Turankar A. Oxidative damage and schizophrenia: the potential benefit by atypical antipsychotics // Neuropsychobiology. – 2004. – V. 49. – P. 205–209.
13. Filipek P.A., Accardo P.J., Baranek G.T., Cook E.H., Dawson Jr.G., Gordon B., Gravel J.S., Johnson C.P., Kallen R.J., Levy S.E., Minshew N.J., Prizant B.M., Rapin I., Rogers S.J., Stone W.L., Teplin S., Tuchman R.F., Volkmar F.R. The Screening and Diagnosis of Autistic Spectrum Disorder // Journal of Autism and Developmental Disorders. – 1999. – Vol. 29. – № 6.
14. Howell W.M., Black D.A. Controlled silver-staining of nucleolus organizer regions with a protective colloidal developer: a 1-step method // Experientia. – 1980. – № 36. – P. 1014–1015.
15. Larson D.E., Zahradka P., Sells B.H. Control points in eucaryotic ribosome biogenesis. // Biochem. Cell Biol. – 1991. – № 69. – P. 5–22.
16. Prevalence of Autism Spectrum Disorders – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2008 / MMWR Surveillance Summaries; March 30, 2012 / 61(SS03);1–19.
17. Rubenstein J.L.R., Merzenich M.M. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems // 3Genes, Brain and Behavior. – 2003. – V. 2, Issue 5. – P. 255–267.
18. Sirri V., Urcuqui-Inchima S., Roussel P., Hernandez-Verdun D. Nucleolus: the fascinating nuclear body // Histochem. Cell Biol. – 2008. – № 129. – P. 13–31.
19. Veenstra-VanderWeele J., Blakely R. D. Networking in Autism: Leveraging Genetic, Biomarker and Model System Findings in the Search for New Treatments // Neuropsychopharmacology. – 2012. – № 37. – P. 196–212.

Ribosomal genes as a factor in modulating the development of autism and schizophrenia

**L.N. Porohovnik², N.A. Lyapunov²,
G.V. Kozlovsky¹, M.A. Kalinin¹, Y.A. Prus¹,
N.I. Golubev¹, N.L. Gorbachev¹, A.B. Sorokin**
¹FGBNU “Mental Health Research Center”,
Moscow
²FGBNU “Medical Genetics Research Center”,
Moscow

Presented studies in Medical Genetic Research Center, showed that the same external influences on the culture of cells in vitro can have different effects on cells depending on their ability to cope with the effects of oxidative stress. It is shown that the stress in the cells is largely determined by the number of copies of active ribosomal genes (WP) in the genome of the cells.

Keywords: autism spectrum disorder, childhood autism, ribosomal RNA, schizophrenia.