

Технология выявления детей группы риска по наличию синдромальной формы аутизма и умственной отсталости – синдрома FXS*

Н.Л. Горбачевская,

Научный центр психического здоровья, Москва

С.А. Тюшкевич,

У.А. Мамохина,

Д.С. Переверзева,

К.Р. Салимова,

Московский государственный психолого-педагогический университет

К.К. Данилина,

Научно-практический центр детской психоневрологии, Москва

Ключевые слова:

синдром Мартина—Белл, FXS, умственная отсталость, расстройства аутистического спектра, аутизм, скрининг.

В статье даны описания клинико-психологической картины нарушений при синдроме умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X, и алгоритма диагностического выявления детей группы риска по наличию синдрома FXS, успешно используемого авторами статьи на протяжении многих лет.

Знание сочетаний ядерных признаков, которые могут свидетельствовать о наличии данного генетического заболевания в расширенной семье, значительно способствует своевременной постановке правильного диагноза, первичной профилактике рождения ребенка с тяжелой формой нарушения развития.

По имеющимся данным Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), распространенность умственной отсталости в мире составляет 1–3 % от общей численности населения [1]. Генетические/геномные мутации являются основным факто-

ром риска развития интеллектуального дефекта: на них приходится до 47 % пациентов с умственной отсталостью [2]. Согласно другому отчету этой же организации, распространенность расстройств аутистического спектра составляет 1–2 % в популяции [3], 10 % среди которых приходится на синдромальные генетические формы [4]. Синдром Мартина—Белл, или синдром умственной отсталости, сцепленной с

* Работа поддержана грантом РФФИ 19-013-00750.

ломкой хромосомой X (далее – FXS, от английского fragile X syndrome), является наиболее распространенной причиной в проявлении умственной отсталости (около 20 % случаев среди недифференцированной, сцепленной с полом умственной отсталости) и расстройств в спектре аутизма (до 7 % случаев среди детей с аутизмом) [5; 6].

На сегодняшний день, по данным многочисленных исследований, проведенных в разных странах, целью которых была оценка превалентности FXS, показана высокая распространенность синдрома в популяции. По данным эпидемиологических исследований, частота данной патологии достигает 1 на 3000–4000 мальчиков и 1 на 6000 девочек [7], то есть чаще этим заболеванием страдают мальчики (соотношение по полу оценивается 3:1), причем тяжесть проявлений заболевания у них выше, чем у девочек. Более легкое протекание его у девочек связано с протекторным действием второй хромосомы X в женском кариотипе. Носителями генетической предрасположенности (так называемое состояние премутации) к заболеванию является одна на 260 женщин и один на 600–800 мужчин [8]. В Израиле, например, носители предрасположенности встречаются с частотой 1 на 120, поэтому с 2015 г. все женщины детородного возраста могут пройти бесплатное генетическое исследование на определение статуса гена *FMR1* [9]. В нашей стране ввиду отсутствия полномасштабных скрининговых исследований распространенность FXS не известна, и средний возраст постановки диагноза в России значительно выше, при этом нередки случаи, когда дети остаются не диагностированными до подросткового возраста и старше.

Говоря об этиологии и патогенезе FXS, стоит упомянуть, что первое описание синдрома было сделано еще в 1943 г., и уже тогда возникло предположение о сцепленном с полом наследовании умственной отсталости. На сегодняшний день доказано, что возникновение синдрома FXS связано с транскрипционным «молчанием» гена *FMR1*, расположенного на X-хромосоме. Секвенирование этого гена в 1991 г. позволило выявить причину его инактивации. У больных с FXS показано резкое увеличение повторов тринуклеотидной последовательности ЦГГ (цитозин-гуанин-гуанин) в промоторной части гена, по сравнению с таковым у здоровых людей. Было установлено, что причиной угнетения транскрипции гена является гиперметилирование ДНК в области его промотора. Это приводит к снижению выработки специфического белка FMRP вплоть до полного его отсутствия, что в свою очередь становится причиной нарушения нейrogenеза, указывая на ключевую роль этого белка в развитии и созревании нейрональных связей [10].

FXS, являясь моногенным заболеванием, относится к синдромальным формам, что означает наличие нескольких устойчивых клинических проявлений, объединенных общим патогенезом. Классическая картина при FXS включает характерные дисморфические физические и лицевые особенности – большие оттопыренные уши, удлиненное лицо, высокое арочное небо (60 %), макроорхизм (90 %), психоневрологические и поведенческие расстройства, которые могут быть заметны уже в раннем возрасте [11]. Из этого логически следует, что врачи-педиатры легко смогут распознать данные проявления при осмо-

тре маленького пациента и направить его и всю его семью на дальнейшее генетическое исследование для подтверждения FXS. Однако на практике все оказывается гораздо сложнее. Часто до школьного возраста, а то и дольше, ребенок имеет иной диагноз или диагнозы, которые уведут специалистов от истинного понимания всех особенностей его развития, трудностей, с которыми семья может столкнуться, и прогнозом на будущее, провоцирующим на ряд дополнительных коррекционно-диагностических, иногда дорогостоящих и не нужных, манипуляций и процедур. Кроме того, за это время в семье могут родиться другие дети, которые с высокой вероятностью унаследуют данное заболевание, так как мать, являясь носительницей мутантного гена, может передать его своему потомству в 50 % случаях. Так, по статистике, 25 % семей, в которых воспитывается мальчик с синдромом FXS, и 50 % семей со старшим ребенком женского пола, успевают родить второго ребенка до постановки правильного диагноза старшему sibсу [12].

Настоящая статья будет посвящена пошаговому описанию основных часто встречаемых проявлений при синдроме умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X, сочетание которых может свидетельствовать о высоких рисках наличия данного генетического заболевания в расширенной семье. Подобные знания помогут специалистам разного профиля заподозрить как можно раньше у ребенка синдром FXS и направить его на медико-генетическое консультирование, что в значительной мере будет способствовать своевременной постановке правильного диагноза, первичной профилактике рождения ребенка с

тяжелой формой нарушения развития и грамотному построению маршрута коррекционно-развивающей работы.

Как уже было отмечено выше, люди с синдромом FXS характеризуются умеренной или выраженной умственной отсталостью, расстройствами аутистического спектра, а также рядом дисформологических черт и нейрофизиологическими особенностями. Таким образом, можно предположить, что синдром может быть заподозрен по

Люди с синдромом FXS характеризуются умеренной или выраженной умственной отсталостью, расстройствами аутистического спектра, а также рядом дисформологических черт и нейрофизиологическими особенностями

сочетанию определенных признаков, касающихся особенностей внешности, развития и семейного анамнеза.

Далее по пунктам будет дано подробное описание основных проявлений, характеризующих синдром FXS, как перечень своеобразных «красных флажков», фиксирование которых будет указывать на наличие у ребенка с неясной этиологией нарушенного развития высокого риска по синдрому FXS.

Психоречевое развитие

Главным клиническим проявлением синдрома является интеллектуальное недоразвитие. У большинства пациентов мужского пола, по данным стандартизированных тестов интеллекта, IQ не превышает 50 баллов [13]. При этом когнитивное развитие

имеет свой специфический профиль, характерный для всех детей с FXS и не меняющийся с возрастом. К слабым сторонам развития следует отнести рабочую слухоречевую память, абстрактно-логическое мышление, функции программирования и контроля, понимание пространственных отношений, арифметические операции. Относительно сохранными могут оказаться симультанный способ обработки информации, зрительное восприятие, ситуативная память, особенно на эмоционально-значимые события [14].

У большинства детей, имеющих синдром FXS, в той или иной степени наблюдаются речевые нарушения. Фразовая речь обычно появляется с выраженной задержкой к четырем годам, у 1/3 детей речь не развивается вовсе. В целом было показано, что нарушения речевого развития ассоциированы с выраженностью аутистической симптоматики [15]. Чем сильнее выражены аутистические проявления, тем хуже развита речь. Важно также отметить, что речь людей с FXS в большинстве случаев обладает рядом специфических особенностей. Сюда относится ускоренный темп с частыми речевыми запинками, тенденции к автоматическим повторам отдельных слов и фраз. С высокой частотой отмечаются непосредственные и отсроченные эхолалии. Из-за этих особенностей окружающим людям бывает сложно понять, о чем говорит ребенок с FXS.

Расстройства аутистического спектра

Еще одним ядерным клиническим проявлением синдрома FXS является аутизм. До 75 % случаев дети с этим синдромом демонстрируют нарушения в поведении, достаточные для попада-

ния в диагностическую группу «расстройства аутистического спектра», а поведенческий фенотип приблизительно у 30 % детей полностью соответствует критериям для постановки диагноза «аутизм» [16].

Для объективности картины и уточнения диагностической группы по выраженности аутистических расстройств во всем мире используется общий диагностический протокол для определения РАС на основе применения стандартизированных методов обследования: интервью для диагностики аутизма (ADI-R) и плана диагностического обследования при аутизме (ADOS). Несмотря на то, что в России диагностикой аутизма занимаются исключительно врачи-психиатры, основываясь на критериях МКБ-10, применение описанного выше протокола, или, как еще принято его называть, «золотого стандарта» диагностики аутизма, постепенно становится популярным в деятельности отечественных практиков и исследователей.

Аутистическая симптоматика при FXS проявляется в трудностях коммуникации и социального взаимодействия, при этом зачастую авторы исследований указывают на высокую социальную тревожность, как на первопричину этих нарушений [17].

Часто люди с FXS испытывают трудности при удержании глазного контакта, демонстрируют избегающее поведение в социальных ситуациях, не проявляя при этом выраженных негативных эмоций. Характерно, что в отличие от «чистого» аутизма, при синдроме FXS стабильность глазного контакта во многом зависит от привычности обстановки, в которой находится ребенок, степени его комфорта и доверия человеку, с которым он взаимодействует. В ряде случаев избегание

зрительного контакта носит характер чрезмерной застенчивости при огромном желании и интересе во взаимодействии с другим человеком.

Стереотипные движения руками, в ряде случаев более сложные моторные стереотипии, можно часто наблюдать у людей с FXS, особенно в ситуациях новизны и высокого эмоционального подъема. Но наиболее всего для них характерны ручные стереотипии в виде хлопанья в ладоши и махов рук «как крылышками» [18].

Из настоящих рекомендаций Американской ассоциации педиатров (AAP) следует, что детям с выраженным отставанием в умственном развитии в сочетании с расстройствами аутистического спектра неясного генеза необходимо пройти обследование на возможное носительство мутантного гена *FMR1*.

Наследственная отягощенность

FXS относится к наследуемым синдромам. Это означает, что рождение ребенка с этим синдромом обусловлено наличием у его матери мутации того же самого гена (ген *FMR1* в X-хромосоме), которая, однако, чаще всего носит более мягкий характер [19]. Это состояние называется премутацией. Поэтому если у матери ребенка имеется премутация гена *FMR1*, существует достаточно большой риск рождения ребенка с синдромом FXS. Еще одна особенность, связанная с наследованием синдрома, состоит в том, что при передаче измененного гена, ответственного за развитие FXS, из поколения в поколение происходит утяжеление симптомов клинической картины заболевания.

Учитывая наследственный характер заболевания, признаки, которые

могут помочь в диагностике, необходимо «собирать», анализируя весь семейный анамнез, в первую очередь, отслеживая родственников по линии матери ребенка. Удобным способом фиксации данных проявлений является генограмма.

На этом этапе важно внимательно собрать точную информацию о развитии других членов семьи. Если в семье есть еще дети с задержкой психоречевого развития, умственной отсталостью, РАС – это повод для оценки рисков по наличию FXS. То же самое следует сделать, если проблемы в развитии имеются или имелись у двою-

Признаки, которые могут помочь в диагностике, необходимо «собирать», анализируя весь семейный анамнез, в первую очередь, отслеживая родственников по линии матери ребенка

родных братьев или сестер ребенка по линии матери, братьев или сестер матери. Следует помнить, что даже в одной семье у одного ребенка может быть FXS, у другого – премутация. В этом случае нарушения развития у ребенка с премутацией будут достаточно мягкими и проявляться в основном трудностями школьного обучения, гиперактивностью, устойчивой невнимательностью, расстройствами социальной адаптации из-за личностных особенностей, таких как высокая тревожность, застенчивость, фобии [20].

Таким образом, сочетание специфических нарушений развития у ребенка с симптомами, которые могут наблюдаться у родных или двоюродных братьев и сестер, у матери, родных и двоюродных братьев и сестер мате-

ри, ее родителей, является дополнительным основанием для проведения генетической диагностики.

Наличие пороговых показателей скрининговых инструментов

Единственным методом, позволяющим однозначно диагностировать заболевание, является молекулярно-генетическое исследование. Однако генетическое исследование является дорогостоящим, занимает достаточно длительное время и требует высокой мотивации и аргументации для направления на него. Это пока исключает в России возможность рутинного массового скрининга всех детей на наличие синдрома FXS.

В международной практике для первичного включения ребенка в «группу риска» по наличию FXS основанием могут служить высокие результаты шкальных анкет, составленных на основе фенотипических особенностей, характерных для синдрома. Эти анкеты просты в заполнении, ими могут пользоваться специалисты разного профиля, не проходя при этом предварительного обучения.

На русском языке в настоящий момент представлена одна методика – Модифицированная ранговая шкала количественной оценки основных клинических проявлений у детей с синдромом умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X, разработанная на базе ФГУ МНИИ педиатрии и детской хирургии в 2006 г. [21]. Оценка включает 14 клинических признаков, экспрессивность каждого из которых оценивается в баллах. Отсутствию клинического признака соответствует оценка – 0 баллов, а наибольшей степени выраженности симптома соответствует 3 балла. Тяжесть

клинических проявлений оценивается суммой всех баллов. Проведенные многолетние исследования с помощью ранговой шкалы позволили выделить пороговое значение – 21 балл – как критерий для причисления ребенка к группе риска по синдрому FXS.

В 2018 г. вышла статья Lubala с соавторами, в которой на основе метаанализа большого массива данных по положительному использованию разных скрининговых анкет, направленных на выявление рисков наличия FXS, было показано, какие признаки синдрома обладают наибольшим диагностическим весом [22]. На их основе авторы статьи составили максимально краткий и быстрый опросник, который включает фиксацию следующих высокочастотных признаков: мягкая «вельветовая» кожа на ладонях рук, избыточная кожа на тыльной стороне ладони (можно собрать в складку), плоскостопие, большие оттопыренные ушные раковины, подошвенная складка

Таблица 1

Краткая анкета по оценке симптомов, наблюдаемых при FXS и обладающих наибольшим диагностическим весом (Lubala et al., 2018)

Симптомы	Балл
Мягкая, «вельветовая» кожа на ладонях рук, избыточная кожа на тыльной стороне ладони (можно собрать в складку)	2
Плоскостопие	2
Большие оттопыренные ушные раковины	2
Подошвенная складка	1
Большие яички у мальчиков после наступления пубертата	1
Случаи интеллектуальной недостаточности в семье	1
Аутистическое поведение	1
Сумма баллов	

ка, большие яички у мальчиков после наступления пубертата, случаи интеллектуальной недостаточности в семье, аутистическое поведение. Три первых признака считаются наиболее сильными, за каждый из них при положительной оценке начисляется 2 балла. Все они связаны с гиперэластичностью соединительной ткани, вызванной нарушением строения эластина. Остальные пункты оцениваются как 0 или 1 (см. табл. 1). Под аутистическим поведением в данном случае понимается весь спектр проблем, ассоциированный с РАС. Однако следует помнить, что наиболее частыми симптомами являются плохой зрительный контакт, махи руками («крылышки») и постукивания руками. Таким образом, максимальное количество баллов у мальчиков после наступления пубертата – 10. У девочек и мальчиков до начала подросткового возраста – 9. При превышении порогового значения в 5 баллов считается необходимым направить ребенка на генетическое обследование.

Нейрофизиологические особенности

Поскольку патогенез заболевания тесно связан с нарушением работы нервных клеток, а именно – с нарушением баланса процессов возбуждения-торможения в нейронах, при регистрации ЭЭГ у детей с синдромом FXS отмечены определенные изменения биоэлектрической активности головного мозга, не встречающиеся при нормативном развитии и других вариантах нарушенного развития [23].

В ЭЭГ мальчиков с FXS в возрасте от 4 до 15 лет наблюдается определенный паттерн в виде доминирования тета-ритма в полосе 5–8 Гц в теменно-центральных зонах коры головного мозга. По данным сравнительного

анализа, значения амплитуды спектральной плотности в этом частотном диапазоне достоверно (более 2 стандартных отклонений) превышают нормативные показатели. Альфа-ритм в затылочных зонах коры при этом или не регистрируется или представлен незначительно (индекс его не превышал 20 %), что достоверно ниже возрастных показателей для этого ритма [24].

Таким образом, существует определенный паттерн ЭЭГ при синдроме FXS, связанный с дефицитом белка FMRP, который может служить надежным маркером заболевания у мальчиков на возрастном интервале от 4 до 15 лет. В целом же особенности ЭЭГ при данном синдроме определяются, по-видимому, системными биохимическими и морфологическими нарушениями, которые возникают на ранних стадиях онтогенеза.

Заключение

Хотя клиническое описание и молекулярно-генетическая основа для возникновения FXS достаточно хорошо изучены и описаны, начиная с 1991 г., в настоящее время все еще существуют пробелы в раннем выявлении данного заболевания. По данным проведенного исследования, одной из причин в задержке постановки диагноза является низкая осведомленность практикующих специалистов о самом заболевании и о методах его обнаружения.

Многолетний опыт работы на базе Научно-образовательного центра наследственных психических заболеваний детей и подростков при МГППУ, а затем Научной лаборатории ФРЦ МГППУ позволил нам разработать эффективный пошаговый алгоритм предварительного выявления FXS (синдро-



Рисунок 1. Алгоритм выявления детей группы риска по наличию синдромальной формы аутизма и умственной отсталости – синдрома FXS.

ма Мартина–Белл) на группе детей с разными вариантами нарушенного хода психического развития (рисунок 1).

Первый этап данного алгоритма связан с фиксацией основных, так называемых ядерных признаков, представленных выраженной задержкой психоречевого развития и проявлениями аутистической симптоматики. Для установления объективной картины нарушений обязательным условием является применение стандартизированных методов диагностического обследования, которые представлены на схеме рисунка 1.

На втором этапе специалист фиксирует наличие дополнительных критериев:

1) уточняет при помощи составле-

ния генограммы, есть ли среди других членов семьи лица с особенностями в развитии, с осторожностью акцентируя внимание на материнской линии родства;

2) с помощью шкальных анкет отмечает наличие или отсутствие фенотипических проявлений, характерных для FXS, с последующим сопоставлением их с пороговым значением используемой анкеты;

3) третий шаг, хотя на самом деле он может быть и первым, параллельно с остальными, связан с нейрофизиологическим обследованием пациента, которое подразумевает исследование с помощью регистрации ЭЭГ и последующей ее обработки.

При этом важно отметить, что

выявление специфического ЭЭГ-паттерна, который был описан выше, является надежным биологическим маркером синдрома FXS.

Таким образом, если в ходе консультативно-диагностической работы специалист выявляет сочетание основных признаков (умственной отсталости или задержки психоречевого развития с расстройствами аутистического спектра) с одним или двумя дополнительными критериями, то, согласно представленному алгоритму, мы можем с высокой вероятностью предположить у ребенка наличие синдрома FXS. Если ребенок попадает в группу риска по данному генетическому заболеванию, то в дальнейшем его родителям рекомендуют пройти медико-генетическое консультирование для сдачи молекулярно-генетического анализа с целью подтверждения или опровержения предположительного заболевания. Необходимо отметить, что диагноз «синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X» может быть установлен только на основе генетического анализа статуса гена *FMR1*.

Своевременно поставленный диагноз является отправной точкой: во-первых, семья получает достоверную и полную информацию о проявлениях данного генетического заболевания и возможностях иметь еще детей, учитывая характер наследования синдрома. Во-вторых, возможности раннего вмешательства достоверно улучшают способности детей с FXS в разных сферах жизнедеятельности. В-третьих, учитывая особенности носителей премутации, которыми являются мать ребенка, и, возможно, другие близкие родственники, необходимо включать их в расширенное клинико-психологическое сопровождение.

Литература

1. *Shevell M., Ashwal S., Donley D., et al.* Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay—report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*, 2003, 60, 367–380.
2. *Stevenson R.E., Massey P.S., Schroer R.J., McDermott S., Richter B.* Preventable fraction of mental retardation: analysis based on individuals with severe mental retardation. *Ment. Retard.* 1996, 34, 182–188.
3. *Zablotsky B., Black L.I., Maenner M.J., Schieve L.A., Blumberg S.J.* Estimated Prevalence of Autism and Other Developmental Disabilities Following Questionnaire Changes in the 2014 National Health Interview Survey. *Natl. Health. Stat. Report.* 2015, 13, 1–20.
4. *Cohen D., Pichard N., Tordjman S., Baumann C., Burglen L., Excoffier E., Lazar G., Mazet P., Piquier C., Verloes A., Heron D.* Specific genetic disorders and autism: Clinical contribution towards their identification. *J Autism. Dev. Disord.* 2005, 35, 103–116.
5. *Gabis L.V., Kesner Baruch Y., Jokel A., Raz R.* Psychiatric and autistic comorbidity in fragile X syndrome across ages. *J Child. Neurol.* 2011, 26, 940–948.
6. *Hagerman R.J., Berry-Kravis E., Hazlett H.C. et al.* Fragile X syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017, 29, 17065.
7. *Hunter J., Rivero-Arias O., Angelov A., Kim E., Fotheringham I., Leal J.* Epidemiology of fragile X syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Med. Genet. A.* 2014, 164A, 1648–1658.
8. *Tassone F., Iong K.P., Tong T.H., Lo J., Gane L.W., Berry-Kravis E., Nguyen D., Mu L.Y., Laffin J., Bailey D.B., Hagerman R.J.* FMR1 CGG allele size and prevalence ascertained through newborn screening in the United States. *Genome Medicine.* 2012, 21; 4 (12):100.
9. *Toledano-Alhadeff H., Basel-Vanagaite L., Magal N., Davidov B., Ehrlich S., Drasinover V., et al.* Fragile-X carrier screening and the

prevalence of premutation and full-mutation carriers in Israel. *Am. J. Hum. Genet.* 2001, 69, 351–60.

10. *Verkerk A.J., Pieretti M., Sutcliffe J.S., Fu Y.H., Kuhl D.P., Pizzuti A., et al.* Identification of a gene (FMR1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell.* 1991, 65, 905–914.

11. *Lachiewicz A.M., Dawson D.V., Spiridigliozzi G.A.* Physical characteristics of young boys with fragile X syndrome: reasons for difficulties in making a diagnosis in young males. *Am. J. Med. Genet.* 2000, 92, 229–236.

12. *Bailey D.B., Raspa M., Bishop E., Holiday D.* No change in the age of diagnosis for fragile x syndrome: findings from a national parent survey. *Pediatrics.* 2009, 124, 527–533.

13. *Lozano R., Azarang A., Wilaisakditipakorn T., Hagerman R.J.* Fragile X syndrome: a review of clinical management. *Intractable Rare. Dis. Res.* 2016, 5, 145–57.

14. *Тюшкевич С.А., Воинова В.Ю., Юров И.Ю., Горбачевская Н.Л.* Характер когнитивного дефекта при синдроме умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X // Дефектология. 2010. № . С. 29–37.

15. *Abbeduto L., Brady N., Kover S.T.* Language development and fragile X syndrome: Profiles, syndrome-specificity, and within-syndrome differences. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews.* 2007. 13, 36–46.

16. *Clifford S., Dissanyake C., Bui Q.M., Huggins R., Taylor A.K., Loesch D.Z.* Autism spectrum phenotype in males and females with fragile X full mutation and permutation. *Journal of Autism and Developmental Disorders.* 2007, 37, 738–747.

17. *Kaufmann W.E., Cortell R., Kau A.S., Bukelis I., Tierney E., Gray R.M., et al.* Autism spectrum disorder in fragile X syndrome:

communication, social interaction, and specific behaviors. *Am. J. Med. Genet. A.* 2004, 129, 225–234.

18. *Oakes A.J., Thurman McDuffie A., Bullard L.M., Hagerman R.J., Abbeduto L.* Characterising repetitive behaviours in young boys with fragile X syndrome. *J. Intellect. Disabil. Res.* 2016, 60(1), 54–67.

19. *Hagerman P.J., Hagerman R.J.* The fragile-X premutation: a maturing perspective. *Am. J. Hum. Genet.* 2004, 74 (5), 805–816.

20. *Lozano R., Rosero C., Hagerman R.* Fragile X spectrum disorders. *Intractable and Rare Diseases Research.* 2014, 3(4), 134–146.

21. *Тюшкевич С.А., Переверзева Д.С., Мамохина У.А., Данилина К.К., Салимова К.Р., Горбачевская Н.Л.* Результаты скрининга разных групп детей с нарушением развития на наличие синдрома Мартина – Белл // Поляковские чтения – 2018 (к 90-летию Ю.Ф. Полякова). Научно-практическое издание. Сб. материалов научно-практической конференции с международным участием 15–16 марта 2018 г. / под ред. Н.В. Зверевой, И.Ф. Рощиной. С.Н. Ениколопова. М., 2018. 333 с.

22. *Lubala T., Lumaka A., Kanteng G.* Fragile X checklists: A meta-analysis and development of a simplified universal clinical checklist. *Molecular Genetics and Genomic Medicine.* 2018, 6(4), 526–532.

23. *Горбачевская Н.Л., Митрофанов А.А.* Роль количественных методов анализа электроэнцефалограммы в детской психиатрии. *Медицинский алфавит.* 2008. 4 (17). С. 13–16.

24. *Горбачевская Н.Л., Сорокин А.Б., Данилина К.К.* Возрастные изменения нейрофизиологических характеристик у детей в норме и при синдроме умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X (FRAXA). *Психологическая наука и образование.* 2014. 19 (4). С. 36–45.

