

УДК 616-056.7+616-007-053.1]-076.5:575.1

Хурс О.М.¹, Румянцева Н.В.¹, Исакович Л.В.¹, Зобикова О.Л.¹, Наумчик И.В.¹, Политыко А.Д.¹, Шорох Н.Г.²

¹ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

² Брестский областной медико-генетический центр, Брест, Беларусь

Khurs O.¹, Rumiantseva N.¹, Isakovich L.¹, Zobikova O.¹, Naumchik I.¹, Polityko A.¹, Shoroh N.²

¹ Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus

² Regional Genetic Service of Brest, Brest, Belarus

Синдром Смит – Магенис: клинико-генетическая характеристика и молекулярно-цитогенетическая диагностика

Smith – Magenis syndrome: clinical, genetic characteristics and molecular-cytogenetic diagnostics

Резюме

Синдром Смит – Магенис – генетическое заболевание, характеризующееся наличием умственной отсталости, специфических поведенческих особенностей, нарушения сна и множественных врожденных пороков развития. В большинстве случаев синдром обусловлен интерстициальной микроделецией в хромосоме 17 в сегменте 17p11.2. Проанализированы клинико-генетические характеристики синдрома Смит – Магенис. Представлены результаты цитогенетической (GTG-banding) и молекулярно-цитогенетической (FISH) диагностики микроделеционной формы синдрома в Беларуси. Описан клинический симптомокомплекс 2 установленных спорадических случаев. Проведен сравнительный анализ фенотипических признаков пациентов и характерных клинических проявлений по данным мировой литературы.

Ключевые слова: синдром Смит – Магенис, хромосомный сегмент 17p11.2, микроделеция, ген RAI1, флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH).

Resume

Smith – Magenis syndrome is a mental retardation, behavioral features, sleep disturbance and multiple congenital anomalies disorder. In most cases the syndrome is caused by an interstitial microdeletion in band p11.2 of chromosome 17. Clinical and genetic characteristics of Smith – Magenis syndrome were analyzed. The results of cytogenetic (GTG-banding) and molecular cytogenetic (FISH) diagnostics in Belarus are presented. Phenotypes of two sporadic cases revealed are described. The comparative analysis of the patient's phenotypic features and published data was made.

Keywords: Smith – Magenis syndrome, chromosomal segment 17p11.2, microdeletion, gene RAI1, fluorescence *in situ* hybridization (FISH).

■ ВВЕДЕНИЕ

Синдром Смит – Магенис (СМ; SMS, OMIM #182290, #607642) – мультисистемное генетическое заболевание, характеризующееся наличием умственной отсталости, специфических поведенческих особенностей и множественных врожденных пороков развития. Первые пациенты с данным заболеванием были описаны в 1982–1986 гг. клиническим генетиком Кристиной Смит (Smith A.C.) и цитогенетиком Элен Магенис (Magenis R.E.) [1]. Частота встречаемости синдрома варьирует от 1:15 000 до 1:25 000 новорожденных [2, 3].

Клиническая характеристика синдрома

Пациенты с синдромом СМ имеют характерные черепно-лицевые дисморфии, которые включают: брахицефалию, широкое квадратной формы лицо, гипоплазию средней трети лица, выпуклый лоб, сросшиеся брови (синофриз), монголоидный разрез глазных щелей, глубоко посаженные глаза, широкую переносицу, короткий нос с открытыми вперед ноздрями, микрогнатию в младенчестве с тенденцией формирования с возрастом prognathии, верхнюю губу в форме «шапки жандарма» [2–4]. Схематическое изображение лицевых аномалий представлено на рисунке (выполнено сотрудником лаборатории медицинской генетики РНПЦ «Мать и дитя» Качан Ю.П.).

У подростков и взрослых черты становятся более угловатыми и огрубляются, выступающие лобные бугры и сросшиеся густые брови нередко придают лицу хмурый, насупленный вид.

Новорожденные с синдромом СМ обычно имеют нормальный срок гестации и антропометрические показатели в пределах нормы. С рождения отмечается мышечная гипотония, в результате чего возникают трудности вскармливания детей из-за выраженного нарушения сосания и глотания, постоянного вытекания слюны изо рта, отказа от пищи



Черепно-лицевые дисморфии при синдроме Смит – Магенис

твердой консистенции (проблемы с жеванием и движением языка), приводящие к задержке развития. Более 70% пациентов имеют низкорослость [2, 3].

Среди аномалий опорно-двигательного аппарата отмечают короткие широкие кисти, брахидактилию, клинодактилию V пальца кисти, синдактилию, выпуклые подушечки пальцев, ограничение объема движений в локтевых суставах, сколиоз. Нередко наблюдаются пороки развития зубов: агенезия, особенно премоляров, тауродонтизм. В отдельных случаях обнаруживается расщелина губы/неба [2, 3].

Характерным признаком является наличие отоларингологических проблем. Тугоухость (в 65% – кондуктивная, 35% – нейросенсорная) описана более чем у 60% пациентов с синдромом СМ. У большинства пробандов наблюдаются хронические отиты [2, 3].

Частота аномалий зрительного анализатора более 80%. Отмечаются косоглазие, миопия, нистагм, катаракта, дисплазия радужки, «двойной» зрачок, пятна Брушфильда, микрокорнеа и другая патология [2, 3].

Среди других соматических нарушений у пациентов с синдромом СМ обнаруживаются аномалии сердечно-сосудистой (более 25% случаев) и мочевыводящей (более 15% случаев) систем [2, 3]. Пороки сердца включают дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, стеноз или регургитацию трикуспидального и митрального клапанов, стеноз аорты и легочной артерии, тетраду Фалло, пролапс митрального клапана [2]. Описаны увеличение линейных размеров, эктопия, унилатеральная агенезия почек, удвоение мочеточников [2, 5].

Более чем у половины пациентов с синдромом СМ наблюдается врожденный дефект обмена холестерина – гиперхолестеринемия. Поэтому нередко у подростков и взрослых констатируется выраженное ожирение, в некоторых случаях в сочетании с булимией [2, 3]. Также описано снижение уровня иммуноглобулинов (особенно IgA) и тироксина [5].

Одним из ранних диагностических признаков заболевания является нарушение сна, которое встречается более чем у 80% пациентов и связано с дефектом синтеза и деградации мелатонина. В течение 1-го года жизни у ребенка наблюдается гиперсонливость, в дальнейшем – ранний отход ко сну, трудности засыпания, частые продолжительные ночные пробуждения, длительный период бодрствования ранним утром, чрезмерная дневная сонливость. С возрастом частота засыпаний днем увеличивается, а продолжительность ночного сна уменьшается [3, 5, 6].

Для пациентов с синдромом СМ характерна умственная отсталость, в большинстве случаев умеренной степени. Наблюдается задержка речевого развития. Среди неврологических расстройств отмечаются семенящая походка, нарушения координации, признаки периферической нейропатии, снижение болевой чувствительности [2, 3]. Примерно у 30% пациентов отмечаются судороги, варьирующие по возрасту дебюта, типам и тяжести [2, 5], обнаруживаются изменения на электроэнцефалограмме.

Одной из характерных особенностей синдрома СМ является специфический поведенческий профиль. Дезадаптивное поведение включает гиперактивность, частые вспышки гнева, требование внимания к себе, импульсивность, отвлекаемость, непослушание, перепады на-

строения [3, 7, 8]. В стереотипном поведении описаны такие симптомы, как самообъятия, движения по типу перелистывания страниц, облизывая палец (симптом lick & flip), стремление все засовывать в рот, в том числе собственные руки, скрежетание зубами, раскачивание туловища, сжимание рук и локтей в замок, заламывание рук и кистей, хлопанье в ладоши [3, 8]. Наблюдается навязчивая склонность пациентов к тактильным контактам, прикосновениям, объятиям. Характерная склонность к самоагрессии – пациенты бьют себя по голове, кусают, щипают, проявляется, как правило, после 1,5–2 лет. Специфические (патогномоничные) для синдрома признаки онихотилломания (страсть сгрызать ногти на руках и ногах) и полиэмболокоиламания (страсть вводить инородные тела в естественные отверстия тела) обнаруживаются в более позднем возрасте. Расстройства поведения, как правило, усиливаются с началом полового созревания [3, 8].

Генетическая характеристика синдрома

Критическая хромосомная область, гены которой участвуют в формировании характерных фенотипических признаков синдрома, локализована в хромосоме 17 в сегменте 17p11.2. В пределах данной области описано более 20 генов, ведущим из которых является RAI1 (индуктор ретиноловой кислоты 1) [2, 3]. В 90% случаев синдрома СМ обнаруживаются делеции в сегменте 17p11.2, в 10% – мутации в гене RAI1 [2, 3, 9, 10]. У 70–80% пациентов выявляются «стандартные» микроделеции размером ~3,7 Mb, у 20–30% наблюдаются делеции меньшей либо большей протяженности [2, 3, 11].

Тип наследования

Во всех случаях синдрома СМ генетический дефект (делеция del17p11.2 либо мутация в гене RAI1) возникает спорадически, что обуславливает низкий общепопуляционный риск повторного рождения в семье ребенка с данным заболеванием [2, 3]. Однако в литературе описан пациент с синдромом СМ, который унаследовал хромосомную аномалию от матери, имеющей мозаичный кариотип по микроделеции 46,XX,del(17)(p11.2p11.2)/46,XX. У женщины наблюдались минимальные черепно-лицевые дисморфии и брахидактилия [12].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить/исключить у пациентов с клинически предполагаемым диагнозом «синдром СМ» утрату в кариотипе критической хромосомной области 17p11.2 с использованием молекулярно-цитогенетического метода FISH (флуоресцентная *in situ* гибридизация), провести клиническое обследование пробандов с установленным диагнозом «синдром СМ» и сравнительный анализ фенотипических признаков с данными, представленными в мировой литературе.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлись 12 пробандов (6 девочек и 6 мальчиков) в возрасте от 9 мес. до 15 лет с фенотипическими признаками синдрома СМ. Пациенты/семьи были обследованы с использованием клинического и генеалогического методов.

Для обнаружения видимых структурных перестроек хромосомы 17 выполнен анализ кариотипов с использованием стандартного цитогенетического метода (GTG-banding).

Обнаружение наличия/утраты критической области 17p11.2 осуществляли с помощью молекулярно-цитогенетического метода FISH в соответствии с инструкцией, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь [9]. Исследование проводили на препаратах метафазных хромосом культивированных лимфоцитов периферической крови, полученных согласно стандартным процедурам. Диагностику выполняли с использованием локуспецифической ДНК-пробы LSI Smith – Magenis Region Probe (LSI SHMT1, TOP3, FLII, LLGL1 Spectrum Orange/LSI RARA Spectrum Green) (Vysis, США). Результаты гибридизации оценивали, анализируя препараты хромосом с помощью флуоресцентного микроскопа DMLB (Leica).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Группу обследования составили 12 пациентов, проходивших медико-генетическое консультирование в связи с наличием задержки психомоторного развития, умственной отсталости, черепно-лицевых дисморфий и врожденных пороков развития. Совокупность наблюдаемых фенотипических признаков была основанием для постановки клинически предполагаемого диагноза «синдром SM».

При проведении стандартного цитогенетического анализа у 2 пациенток в кариотипе была идентифицирована делеция в коротком плече хромосомы 17: del(17)(p11.2p11.2). Для подтверждения утраты критической хромосомной области, локализованной в сегменте 17p11.2 и ассоциированной с синдромом SM, было выполнено молекулярно-цитогенетическое исследование методом FISH с использованием локуспецифической ДНК-пробы LSI Smith – Magenis Region Probe. В обоих случаях генетическая патология – микроделеционная форма синдрома SM – была подтверждена.

Обнаружение перестроек уже на этапе анализа дифференциально окрашенных хромосом (уровень разрешения 550–600 сегментов на гаплоидный набор) позволяет предполагать, что величина делеций в кариотипах девочек превышает стандартный размер 3,7 Mb. По данным мировой литературы, делеции такого крупного размера выявляются в 9,5–10,5% случаев синдрома SM [2, 11, 13].

Клиническое описание случаев с установленным синдромом SM

Пробанд 1. Семейный анамнез: родители здоровы, возраст матери на момент наступления беременности 34 года, отца – 32 года, брак неродственный, данные о наличии в семьях генетической патологии отсутствуют. Репродуктивный анамнез неотягощен: 1-я беременность прервана (медицинский аборт), 2-я закончилась рождением здорового мальчика. Пробанд – девочка от 3-й беременности, в 1-й месяц протекавшей на фоне острой респираторной вирусной инфекции, во 2-й половине осложненной гестозом. Роды путем операции кесарева сечения в сроке 38 недель. Антропометрические показатели новорожденной: масса 2250 г (3 р.с.), длина тела 48 см (<10 р.с.), что указывает на пренатальную гипоплазию. Ребенок находился на лечении в стационаре в течение 1,5 мес.

С 4–5-го мес. у девочки было замечено отставание в психомоторном развитии, что явилось причиной наблюдения и лечения у невролога. Впервые пробанд проконсультирован врачом-генетиком в возрасте 1,5 лет в связи с задержкой моторного (не ходит) и психоречевого (произносит отдельные слоги, лепечет) развития. На момент осмотра рост ребенка составлял 73 см (<3 р.с.), масса тела – 9 кг (3 р.с.), окружность головы – 44 см (3 р.с.), отмечалась задержка физического развития и микроцефалия.

Наблюдались характерные для синдрома СМ черепно-лицевые дисморфии: квадратной формы лицо, высокий широкий лоб, монголоидный разрез глазных щелей, блефарофимоз, гипотелоризм, глубоко посаженные глаза, запавшее переносье, маленький нос, короткий фильтр, форма верхней губы в виде «шапки жандарма», короткая уздечка верхней губы.

Со стороны опорно-двигательного аппарата были отмечены короткие «пухлые» кисти, брахидактилия, конусовидные I пальцы кистей, короткие широкие ногти, особенности дерматоглифики, «прерванная» циркулярная кожная складка в области лучезапястных суставов, «пухлые» стопы с синдактилией (на 1/2) II и III пальцев, на подошвах складка между I и II костями плюсны, на I пальцах кистей и стоп выпуклые подушечки, дисплазия тазобедренных суставов. При офтальмологическом осмотре выявлены косоглазие и пятна Брушфильда на радужной оболочке. По результатам эхокардиографического обследования обнаружены аномалии развития сердца: дисплазия митрального клапана, трансмитральная регургитация I–II степени, аномальные хорды в полости левого желудочка. При проведении ультразвукового исследования нарушений развития головного мозга и органов брюшной полости не выявлено.

В возрасте 3 мес. и 1 года 2 мес. у ребенка наблюдались немотивированные подъемы температуры. Судороги не отмечались. Девочка периодически совершает вращательные движения кистями, кусает руки. Данных об агрессивном поведении нет.

Пробанд 2. Семейный анамнез: родители здоровы, возраст матери на момент рождения ребенка – 25 лет, отца – 29 лет, брак неродственный. Репродуктивный анамнез неотягощен, 1-я беременность прервана (медицинский аборт), в 1-м браке мужчина имеет здоровую дочь. Пробанд – девочка, родилась от 2-й беременности 1-х срочных родов путем кесарева сечения с массой 3560 г (>50 р.с.), длиной тела 53 см (90 р.с.).

Впервые медико-генетическое консультирование проведено в возрасте 2,5 лет. Выявлены задержка физического развития (рост 87 см (10 р.с.), масса 11 кг (3–10 р.с.)) и пограничная микроцефалия (окружность головы 46,6 см (>3 р.с.)). Отмечены черепно-лицевые дисморфии: уплощенная переносица, короткий маленький нос, короткий фильтр, полные щеки, характерная форма рта. Аномалии опорно-двигательного аппарата включали широкие кисти и стопы, брахидактилию, клинодактилию и выраженные подушечки V пальцев кистей, аномалии дерматоглифики, укорочение II–IV пальцев и крупные V пальцы стоп. При обследовании сердечно-сосудистой системы выявлены стеноз легочной артерии и функционирующее овальное окно. По данным ультразвукового исследования патологии органов брюшной полости не обнаружено. Слух и зрение в норме.

Повторный осмотр ребенка проведен в возрасте 4,5 лет. Наблюдались низкорослость (рост – 96 см (3–10 р.с.)) и микроцефалия (окружность головы – 47 см (<3 р.с.)). Волосы густые, слегка вьющиеся, низкий рост волос на шее. Черепно-лицевые дисморфии включали: квадратной формы лицо, квадратный лоб, густые прямые брови, монголоидный разрез глазных щелей, гипотелоризм, маленький нос с мясистым кончиком, короткий фильтр, характерную форму рта, широкое и низкое небо, нарушение прикуса, короткие и широкие зубы с измененной эмалью резцов (число и позиция зубов без патологии), дисморфичные ушные раковины (крупная мочка, грубый завиток).

На момент обследования девочка имела выраженную задержку психического и речевого развития. Речь была представлена отдельными словами. Отмечались гиперактивность, крайне выраженная расторможенность, эмоциональная лабильность, концентрация внимания была минимальной. Явной агрессивности в поведении не наблюдалось, однако родителями были замечены приступы самоагрессии. Судороги в анамнезе отсутствовали. У пациентки имели место нарушения сна: короткий беспокойный ночной сон, ранние пробуждения при относительно удовлетворительном дневном сне.

Выполнен сравнительный анализ наблюдаемых у пробандов фенотипических признаков и данных, представленных в мировой литературе. Результаты приведены в таблице. Анализ клинической картины показал, что обе наши пациентки имели типичный для синдрома СМ фенотип: характерные черепно-лицевые дисморфии, задержку моторного и психоречевого развития, низкорослость, аномалии скелета. Кроме того, у обеих девочек на момент обследования наблюдалась задержка физического развития и микроцефалия. По данным мировой литературы, микроцефалия встречается примерно в 20% случаев синдрома СМ [2, 3]. Аномалии зрительного анализатора обнаружены у 1 ребенка, нарушений слуха в обоих случаях не выявлено. Несмотря на крупный размер установленных делеций del17p11.2, грубых врожденных пороков развития у обоих пробандов не наблюдалось, отмечены только аномалии сердечно-сосудистой системы различной степени тяжести.

Возраст 1-го пробанда составлял 1,5 года, что объясняет отсутствие у девочки таких характерных проявлений синдрома СМ, как нарушение сна, дезадаптивное поведение, агрессия, самоагрессия. Однако можно ожидать манифестации этих признаков по мере взросления ребенка. Показано, что явные нарушения сна проявляются после 1,5–2 лет, гиперактивность, расторможенность, агрессия/самоагрессия после 2–3 лет [7, 8, 17]. Так, у 2-й девочки в возрасте 4,5 лет данные характерные признаки уже наблюдались. Следует отметить, что высока вероятность увеличения степени тяжести этих проявлений с возрастом.

Установление клинически предполагаемого диагноза «синдром СМ» является весьма сложным, особенно в раннем возрасте. Данный синдром следует исключать в случаях врожденных заболеваний с задержкой развития, гипотонией в раннем детском возрасте, низкорослостью, черепно-лицевыми дисморфиями, нарушениями поведения. Дифференциальная диагностика включает синдромы микроделеции 22q11.2, Прадера – Вилли, Клифстра, Мартина – Белла, а также заболе-

Фенотипические признаки пациентов с установленным диагнозом «синдром Смит – Магенис» и частота характерных клинических признаков при микроделеционной форме заболевания, по данным мировой литературы

Фенотипический признак	Данные мировой литературы [2, 9, 10, 13, 14, 15, 16]		Собственные наблюдения	
	абс. кол-во	%	случай 1	случай 2
Пол			Ж	Ж
Возраст на момент обследования			1,5 года	4,5 года
Низкорослость	81/112	72	+	+
Задержка психического развития/умственная отсталость	107/107	100	+	+
Задержка речевого развития	106/107	99	+	+
Задержка моторного развития	30/31	97	+	+
Гипотония	53/74	72	+	–
Ожирение	9/41	22	–	–
Черепно-лицевые дисморфии:				
брахицефалия	59/79	75	+	–
гипоплазия средней трети лица	27/32	84	–	+
широкое квадратной формы лицо	29/33	88	+	+
синофриз	13/30	43	–	–
прогнатия	14/18	78	–	+
верхняя губа в форме «шапки жандарма»	28/32	88	+	+
аномалии зубов	24/41	59	–	+
Аномалии опорно-двигательного аппарата:				
короткие широкие кисти	9/10	90	+	+
брахидактилия	26/30	87	+	+
клинодактилия	7/9	78	–	+
синдактилия	5/7	71	+	–
сколиоз	47/87	54	–	–
Отоларингологические нарушения:				
хронические отиты	44/55	80	–	–
тугоухость	91/141	65	–	–
низкий, хриплый голос	19/27	70	н.о.	н.о.
Аномалии зрительного анализатора:				
миопия	30/49	61	–	–
косоглазие	27/32	84	+	–
аномалии радужки	17/35	49	+	–
Неврологические нарушения:				
судороги	22/73	30	–	–
нарушения сна	44/50	88	–*	+
Расстройства поведения:			+	+
агрессия		88**	–*	–
самоагрессия		97**	–*	+
Аномалии сердечно-сосудистой системы	47/121	39	+	+
Аномалии мочевыводящей системы	16/89	18	–	–

Примечания:

н.о. – признак не оценивался;

* – признак, который может появиться в старшем возрасте;

** – данные по результатам исследования J. Sloneet и соавт. [17].

вания с психиатрической патологией – аутизм, гиперактивность с нарушением внимания, обсессивно-компульсивное расстройство [3].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В большинстве случаев причиной возникновения синдрома СМ является спорадическая микроделеция del17q11.2. Обнаружение данного хромосомного дефекта позволяет подтвердить клинический диагноз у пациента и прогнозировать низкий риск повторного рождения в семье потомства с синдромом СМ. Эта информация является важной для медико-генетического консультирования и планирования объема пренатальной диагностики при последующей беременности. На сегодняшний день в Беларуси доступна молекулярно-цитогенетическая диагностика (метод FISH) этого заболевания. Кроме того, знание этиологии задержки речевого развития, умственной отсталости, нарушений поведения необходимо при выборе тактики и объема лечебно-реабилитационных мероприятий для таких пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Smith A.C.M., McGavran L., Robinson J. (eds.) (1986) Interstitial deletion of (17) (p11.2p11.2) in nine patients. *American Journal of Human Genetics*, vol. 24, no 3, pp. 393–414.
2. Edelman E.A., Girirajan S., Finucane B. (eds.) (2007) Gender, genotype, and phenotype differences in Smith – Magenis syndrome: a meta-analysis of 105 cases. *Clinical Genetics*, vol. 71, no 6, pp. 540–550.
3. Elsea S.H., Girirajan S. (2008) Smith – Magenis syndrome. *European Journal of Human Genetics*, vol. 16, no 4, pp. 412–421.
4. Allanson J.E., Greenberg F., Smith A.C. (1999) The face of Smith – Magenis syndrome: a subjective and objective study. *Journal of Medical Genetics*, vol. 36, no 5, pp. 394–397.
5. Greenberg F., Lewis R.A., Potocki L. (eds.) (1996) Multidisciplinary clinical study of Smith – Magenis syndrome (deletion 17p11.2). *American Journal of Medical Genetics*, vol. 62, pp. 247–254.
6. Potocki L., Glaze D., Tan D.X. (eds.) (2000) Circadian rhythm abnormalities of melatonin in Smith – Magenis syndrome. *Journal of Medical Genetics*, vol. 37, pp. 428–433.
7. Gropman A.L., Duncan W.C., Smith A.C. (2006) Neurologic and developmental features of the Smith – Magenis syndrome (del 17p11.2). *Pediatric Neurology*, vol. 34, pp. 337–350.
8. Laje G., Morse R., Richter W. (eds.) (2010) Autism spectrum features in Smith – Magenis syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, vol. 154C, pp. 456–462.
9. Slager R.E., Newton T.L., Vlangos C.N. (eds.) (2003) Mutations in RAI1 associated with Smith – Magenis syndrome. *Nature Genetics*, vol. 33, no 1, pp. 466–468.
10. Potocki L., Shaw C.J., Stankiewicz P. (eds.) (2003) Variability in clinical phenotype despite common chromosomal deletion in Smith – Magenis syndrome. *Genetics in Medicine*, vol. 5, pp. 430–434.
11. Andrieux J., Villenet C., Quief S. (eds.) (2007) Genotype-phenotype correlation of 30 patients with Smith – Magenis syndrome (SMS) using comparative genome hybridization array: cleft palate in SMS is associated with larger deletions. *Journal of Medical Genetics*, vol. 44, no 8, pp. 537–540.
12. Zori R.T., Lupski J.R., Heju Z. (eds.) (1993) Clinical, cytogenetic, and molecular evidence for an infant with Smith – Magenis syndrome born from a mother having a mosaic 17p11.2p12 deletion. *American Journal of Medical Genetics*, vol. 47, no 4, pp.504–511.

13. Girirajan S., Vlangos C.N., Szomju B.B. (eds.) (2006) Genotype-phenotype correlation in Smith – Magenis syndrome: evidence that multiple genes in 17p11.2 contribute to the clinical spectrum. *Genetics in Medicine*, vol. 8, pp. 417–427.
14. Gamba B.F., Vieira G.H., Souza D.H. (eds.) (2011) Smith – Magenis syndrome: clinical evaluation in seven Brazilian patients. *Genetics and Molecular Research*, vol. 10, no 4, pp. 2664–2670.
15. Vieira G.H., Rodriguez J.D., Carmona-Mora P. (eds.) (2012) Detection of classical 17p11.2 deletions, an atypical deletion and RAI1 alterations in patients with features suggestive of Smith – Magenis syndrome. *European Journal of Human Genetics*, vol. 20, pp. 148–154.
16. Tishhenko N., Rigel M., Zerova-Lubimova T. (2007) Klinicheskaya i molekulyarno-citogeneticheskaya harakteristika sindroma Smita – Madzhenisa [Clinical and molecular-cytogenetic characterization of Smith-Magenis syndrome]. *Zhurnal Akademii Medichnih Nauk Ukraini*, vol. 13, no 4, pp.772–784.
17. Sloneem J., Oliver C., Udwin O. (eds.) (2011) Prevalence, phenomenology, aetiology and predictors of challenging behaviour in Smith – Magenis syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, vol. 55, pp. 138–151.

Поступила в редакцию 29.10.2014
Контакты: e-khurs_om@inbox.ru