

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.89-008.444.4:376/]-053/2

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-4-499-512>

Поступила в редакцию 22.11.2018

Received 22.11.2018

**О. Е. Полулях<sup>1</sup>, Т. А. Митюкова<sup>1</sup>, А. И. Мартыненко<sup>2</sup>,  
О. Ю. Захаревич<sup>2</sup>, С. А. Марчук<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь*

<sup>2</sup>*Республиканский научно-практический центр психического здоровья, Минск, Республика Беларусь*

## **РАЗВИТИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ДЕТСКОМ АУТИЗМЕ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И МАРКЕРЫ**

**Аннотация.** Актуальность изучения расстройств аутистического спектра обусловлена высокой распространенностью, ростом частоты встречаемости, а также отсутствием единой концепции их этиологии и патогенеза. В работе приведены краткие сведения по истории развития представлений о детском аутизме, включая вопросы патогенеза и поиска возможных маркеров данного заболевания, начиная с доканнеровского периода и до настоящего времени. Рассматриваются современные теории патогенеза, в частности вопросы наследственности, а также влияния неблагоприятных факторов среды (токсические влияния, воспалительные процессы и иммунные нарушения в организме матери), воздействующих на организм ребенка в период внутриутробного развития. Современные теории патогенеза рассматривают такие процессы как нарушение синаптической передачи, обмена нейротрансмиттеров и нейроспецифических белков, носительство антител к нейротрансмиттерам и нейроспецифическим белкам, митохондриальную дисфункцию, нарастание процессов перекисного окисления, связь с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и измененной микрофлорой. Представленные данные свидетельствуют о том, что детский аутизм является полифакторным заболеванием, в связи с чем поиск маркеров должен охватывать широкий спектр параметров, включая генетические, иммунологические, биохимические и, возможно, микробиологические характеристики детского организма.

**Ключевые слова:** этиология и патогенез детского аутизма, генетические аномалии, медиаторы, нейроспецифические белки, аутоиммунные и воспалительные процессы, митохондриальная дисфункция

**Для цитирования:** Развитие представлений о детском аутизме: патогенетические механизмы и маркеры / О. Е. Полулях [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 499–512. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-4-499-512>

**О. Е. Poluliakh<sup>1</sup>, Т. А. Mityukova<sup>1</sup>, А. I. Martynenko<sup>2</sup>, О. Y. Zakharevich<sup>2</sup>, S. A. Marchuk<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

<sup>2</sup>*Republican Research and Practice Centre for Mental Health, Minsk, Republic of Belarus*

## **DEVELOPMENT OF THE CONCEPTS OF CHILDHOOD AUTISM: PATHOGENETIC MECHANISMS AND MARKERS**

**Abstract.** Today, the study of autism spectrum disorders is relevant due to a high prevalence, an increase in the frequency of occurrence, as well as due to a lack of the unified concept of their etiology and pathogenesis. The purpose of the work is to conduct a brief review of evolution of the childhood autism ideas, including the pathogenesis issues and a search for possible markers of this disease. A brief information on the historical development of the childhood autism ideas, from the pre-Kanner period until now is presented. The modern pathogenesis theories are considered, including heredity, as well as the impact of adverse environmental factors on the child's body during prenatal development: toxic effects, inflammatory processes and immune disorders in the mother's body. Modern pathogenesis theories consider such processes as the disruption of synaptic transmission, metabolic disorders of neurotransmitters and neurospecific proteins, the carriage of antibodies to neurotransmitters and neurospecific proteins, the mitochondrial dysfunction, the peroxidation increase, the connection with gastrointestinal tract diseases and altered microflora. The data presented suggest that childhood autism is a multifactorial disease, and a search for markers should then cover a wide range of parameters, including genetic, immunological, biochemical, and possibly microbiological characteristics of the child's body.

**Keywords:** etiology and pathogenesis of childhood autism, genetic abnormalities, mediators, neurospecific proteins, auto-immune and inflammatory processes, mitochondrial dysfunction

**For citation:** Poluliakh O. E., Mityukova T. A., Martynenko A. I., Zakharevich O. Y., Marchuk S. A. Development of the concepts of childhood autism: pathogenetic mechanisms and markers. *Vesti Natsyonal'nai akademii nauk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 4, pp. 499–512 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-4-499-512>

В настоящее время аутизм рассматривают как расстройство психоневрологического развития и относят к группе нарушений, называемых расстройствами аутистического спектра ввиду их наиболее частой встречаемости. Основными проявлениями аутизма являются выраженный дефицит социального взаимодействия и общения, стереотипные действия, ограниченные интересы, гипер- и гипочувствительность к сенсорным стимулам, беспокойство, трудности при адаптации к новым условиям, дефицит обучения. Аутизм относится к категории мультисистемных заболеваний, для которых типичны не только психологические нарушения, но и патологические изменения в различных системах и органах. У 70 % детей с заболеваниями аутистического спектра наблюдается умственная отсталость, у 10 % – эпилепсия [1].

По оценкам ВОЗ, 1 из 160 детей в мире страдает расстройствами аутистического спектра. При этом частота их встречаемости среди мальчиков в 2–4 раза выше, чем среди девочек. На сегодняшний день наблюдается рост распространенности расстройств психоневрологического развития. Так, согласно оценкам Центра по контролю и превенции болезней (CDC – centers for disease control and prevention), только с 2002 по 2008 г. частота встречаемости аутизма выросла на 78 % [2]. Что касается Республики Беларусь, то, по данным на 2014 г., заболеваемость расстройствами аутистического спектра составляла 5,07 на 10 000 детского населения, и этот показатель также имеет тенденцию к росту [3].

Цель работы – дать краткий обзор эволюции представлений о детском аутизме, включая вопросы патогенеза и поиска возможных маркеров данного заболевания.

В становлении представлений об аутизме выделяют четыре периода [4]: донозологический, доканнеровский, каннеровский и послеканнеровский. Донозологический период (XIX – начало XX в.) характеризуется несколькими упоминаниями о детях с выраженным стремлением к уходу в одиночество. К самым известным работам того периода относится монография Дж. М. Итара «Дикий мальчик из Аверона». В следующей своей работе «Мутизм, вызванный поражением интеллектуальных функций» (1828 г.) ученый описал разработанные им методы диагностики и коррекции отклонений у таких детей, а также предложил выделить их в отдельную группу, не смешивая с умственной отсталостью и идиотией [5].

Доканнеровский период приходится на 1920–1940-е годы. В это время начали предприниматься попытки системного изучения детского аутизма и впервые появился термин «аутизм». Его ввел швейцарский психиатр Эйген Блейлер в 1928 г. для обозначения особого вида мышления, проявляющегося уходом человека от внешней реальности в мир собственных фантазий (лат. *auto* – сам).

Каннеровский период (1943–1979 гг.) ассоциируется с появлением фундаментальных работ по аутизму Л. Каннера (1943 г.), Г. Аспергера (1944 г.) и других специалистов в этой сфере. Л. Каннер выделил это заболевание в отдельный вид дизонтогенеза. Ему принадлежит первое описание аутизма как синдрома, для которого характерны замкнутость, самоизоляция, уход от контактов с другими людьми, нарушение речевого развития и потребность в многократном повторении одних и тех же действий [6]. Дальнейшие исследования в этой области подтвердили биологическую природу аутизма [7, 8]. Независимо от Л. Каннера в 1944 г. австрийский психиатр Г. Аспергер [9] описал состояние аномального поведения группы подростков, проявляющееся в нарушении общения и коммуникации, которое он назвал «аутистической психопатией». Синдром, описанный Г. Аспергером, отличался от типичного раннего детского аутизма Л. Каннера и акцентировал внимание на способности детей к достаточно высокому интеллектуальному развитию и менее выраженному нарушению коммуникативной речи (его стали называть синдромом Аспергера). Предложенный в 1966 г. синдром Ретта, описывающий раннюю детскую шизофрению [10], также стали относить к аутистическим детским расстройствам. Таким образом, к 1970–1990-м годам сложилось представление о том, что аутистические расстройства составляют гетерогенную по происхождению и отчасти по клиническим проявлениям группу психических нарушений, что нашло отражение и в соответствующих национальных и международных классификациях [11].

Для послеканнеровского периода (начиная с 1980-х годов) характерно рассмотрение аутизма как группы неспецифических синдромов разного происхождения, для которой свойственны три основных нарушения (триада Лоры Винг) [12]:

- качественное ухудшение в сфере социального взаимодействия;
- качественное ухудшение в сфере вербальной и невербальной коммуникации и в сфере воображения;
- крайне ограниченный круг видов активности и интересов.

В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра ранний детский аутизм был выведен из раздела психозов и отнесен к так называемым общим расстройствам психологического развития (F84) [11]. Несмотря на значительный прогресс в понимании проблемы аутизма, в настоящее время существует множество противоречивых точек зрения относительно причин его возникновения и специфики клинических проявлений.

Принято считать, что симптомы аутизма возникают в результате нарушения развития нервной системы. Условно можно выделить два подхода к этой проблеме [13]. Первый рассматривает аутизм как строго генетическое расстройство, второй представляет аутизм как генетически ассоциированное, но сформировавшееся под влиянием внешней среды заболевание.

Существует концепция, что в основе аутизма лежат аномалии в некоторых функциональных системах мозга. Американские исследователи высказали гипотезу о нарушении функции так называемых зеркальных нейронов [14]. Благодаря им человек может реагировать на действия и эмоции другого человека или подражать кому-то, т. е. осуществлять социальное взаимодействие. Проявления аутизма, как правило, ассоциированы с аномалиями развития мозга, связей нейронов, нарушением баланса возбуждения и торможения, синаптической пластичности [15–18]. Этиология заболевания до сих пор не поддается точному определению и, вероятно, представляет собой комбинацию ряда эндогенных и экзогенных факторов. Многие нейрофизиологические исследования сосредоточены на роли аномальной корковой возбудимости и нарушенной нейропластичности в патогенезе аутизма [17, 18]. Следует отметить, что большинство генов-кандидатов, связанных с аутизмом, играют определенную роль в развитии нейропластичности [18, 19]. При изучении экспериментальных моделей аутизма на животных, а также в ходе наблюдения за становлением языковых и социальных навыков у детей-аутистов выявлены аномальные механизмы пластичности [20–23]. По результатам современных исследований, проведенных на животных, модуляции нейрональной активности в медиальной префронтальной коре мышей приводят к аутизм-подобному поведению [24].

Наследственная предрасположенность занимает одно из ведущих мест среди факторов риска развития аутизма. Эпидемиологические исследования показали, что риск развития аутизма у братьев и сестер аутичного ребенка составляет около 3 %, что примерно в 50 раз выше, чем уровень заболеваемости в общей популяции населения [25], а у сиблингов данное расстройство встречается в 50–200 раз чаще. Установлено также, что большинство родителей детей, страдающих аутизмом, имеют нарушения исполнительных функций, что проявляется слабыми навыками планирования и переключаемости внимания. Кроме того, обнаружено, что у монозиготных близнецов определяется гораздо более высокий процент конкордантности по расстройствам аутистического спектра, чем у дизиготных (0–27 % у дизиготных и 36–96 % у монозиготных). Все эти данные указывают на генетическую основу развития аутизма. Однако, несмотря на это, выявление универсальных генетических нарушений, приводящих к аутистическому фенотипу, оказалось крайне затруднительным. Наследование аутизма является многофакторным, и предрасположенность к нему может быть связана одновременно со многими генами, взаимовлияющими друг на друга. За последние годы было идентифицировано более 200 генов-кандидатов и несколько сотен хромосомных аномалий (геномных перестроек) при аутизме (табл. 1) [1].

Т а б л и ц а 1. Возможные хромосомные аномалии у детей с аутизмом

Table 1. Possible chromosomal abnormalities in children with autism

| Геномные вариации                                    | Частота          | Хромосомы (участки хромосом)   |
|--|------------------|--|
| <i>Межиндивидуальные геномные вариации</i>           |                  |  |
| Вариации числа копий последовательностей ДНК (CNV)   | 10–20 %          | Наиболее часто встречающиеся делеции и дупликации 22q11.2, 1q21.1, 16p11.2; дупликации 15q11q13                |
| Субмикроскопические хромосомные аномалии             | 11,6 %           | 2p, 2q, 3p, 3q, 5q, 7p, 7q, 8q, 10p, 11p, 12p, 13q, 14q, 15q, 16p, 16q, 17p, 18q, 19q, 20p, 20q, 21q, 22q и Xp |
| Структурные хромосомные аномалии                     | 2–5 %            | Практически все хромосомы, но с разной частотой  |
| <i>Межклеточные (соматические) геномные вариации</i> |                  |  |
| Мозаичные структурные хромосомные аномалии           | Единичные случаи | 3q3q, 4p, 12p и 20p, реже – другие участки   |
| Ломкие сайты хромосом                                | Единичные случаи | 1–5, 7, 9–11, 16 и X   |

Среди генетических нарушений преобладают хромосомные аномалии, включая микроабберрации и вариации числа копий последовательностей ДНК – CNVs (CNV – copy number variations). Наиболее частыми структурными хромосомными аномалиями являются делеции, дупликации и дополнительные изохромосомы, образовавшиеся при перестройках участка 15q11.2-q13. Причем проявления аутизма зависят от родительского происхождения перестройки, например наблюдаются дупликации в 15q11-13 регионе хромосомы, полученной от матери. Это дает основания полагать, что эпигенетический феномен геномного импринтинга также играет роль в патогенезе аутизма. Участки 16p11.2 и 22q11-13 тоже часто вовлекаются в дупликации и делеции при аутизме [26, 27]. Однако перестройки в 16p11.2 могут наблюдаться и при других нарушениях психики [27]. С вариациями CNV связано до 10 % спорадических и 2 % семейных случаев РАС, возникающих *de novo*, т. е. представляющих собой новые мутации, вызвавшие аутизм у ребенка, но отсутствующие у родителей. [13]. К часто встречающимся хромосомным аномалиям относят также изменения последовательностей ДНК длинных плеч хромосом 7 и 16 (7q и 16q) [28].

Многие пациенты с аутизмом имели отклонения в метаболизме металлов [29]. Данные нарушения были связаны с изменением функции белка металлотионеина (МТ), который играет важную роль в поддержании гомеостаза цинка и меди, оказывает существенное влияние на развитие и функционирование иммунной системы, участвует в развитии нейронов мозга, эмоциональной сферы и социализации.

В настоящее время выделяют гены четырех подсемейств металлотионеина: МТ-1 и МТ-2, которые экспрессируются в различных органах и тканях, МТ-3 и МТ-4, экспрессия которых преобладает в головном мозге и в базальном слое эпителия соответственно. У человека все эти гены расположены на хромосоме 16 [30]. Показано, что МТ-3 индуцируется в мозге в ответ на окислительный стресс [31].

Полученные в результате молекулярно-генетического исследования и проведения клинко-генетического сопоставления данные указывают на взаимосвязь гена белка МТ-3 с частотой развития аутизма у детей в возрасте от 2 до 14 лет. У 79 % обследованных детей с аутизмом отмечались мутации в гене, кодирующем белок МТ-3. Из них 61,7 % детей с аутизмом имели генотип G/C (гетерозиготная мутация), а 17,3 % – генотип C/C (гомозиготная мутация). Причем при гомозиготной мутации у многих детей с РАС отмечались более выраженные нарушения в клинической картине расстройства. Среди пациентов с шизофренией данная мутация была выявлена у 16,4 % обследованных, что достоверно ниже частоты встречаемости данного генетического маркера у детей с аутизмом. Генотип G/C имели 11,5 % пациентов с шизофренией, а генотип C/C – 4,9 %. По степени выраженности клинических проявлений шизофрении между пациентами с гомо- и гетерозиготными мутациями различий не выявлено [32].

В результате большого количества исследований генетических механизмов аутизма обнаружено несколько генов-кандидатов, мутации в которых строго ассоциированы с аутистическими расстройствами. К ним относят патогенные изменения в генах нейрוליгинов, нейрексина и SHANK3, влияющих на синаптическую адгезию и синаптический гомеостаз. Однако эти мутации редкие, на их долю приходится не более 1 % случаев РАС [33].

Разнообразие клинических проявлений аутизма также связано с многообразием олигонуклеотидных полиморфизмов (SNP – single nucleotide polymorphism). Среди SNP, ассоциирующихся с риском развития аутизма, наиболее часто встречаются полиморфизмы генов – ферментов фолатного цикла, в частности метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). На сегодняшний день описаны два полиморфизма в гене *MTHFR*, связанные с заменой цитозина на тимин в кодоне 677 (677 C>T) и аденина на цитозин в кодоне 1298 (1298 A > C). Такие замены создают условия для аномально повышенной выработки гомоцистеина, с чем связывают прогрессирование сердечно-сосудистой патологии и наличие нарушений в развитии нервной системы в период внутриутробного развития плода. Кроме того, фолатный цикл характерен для эпигенетического процесса метилирования ДНК. Полиморфизм 677 C > T гена *MTHFR* приводит к снижению активности этого фермента, следствием чего является нарушение метилирования (включения и выключения генов) и запуск многих наследственных и мультифакториальных синдромов [34].

Таким образом, аутизм является клинически и генетически гетерогенным заболеванием. С помощью современных биотехнологий выявлено большое количество разнообразных отклонений в геноме лиц с этим расстройством. Однако ни одно из них не является универсальным для всех случаев аутизма и не может использоваться в качестве маркера.

Несмотря на большой прогресс в изучении генетических основ аутизма, в последнее время все большую популярность приобретает эпигенетическая гипотеза, согласно которой факторы среды способны индуцировать эпигенетические изменения, оказывающие влияние на экспрессию генов. К ним относят метилирование ДНК, модификацию гистонов, ремоделирование хроматина, посттранскрипционное подавление экспрессии генов (РНК-сайленсинг) и др. Согласно результатам анализа сотен статей по проблемам аутизма, проведенного Д. Россигнол и Р. Фрай [35], ведущая роль в его развитии отводится иммунным нарушениям и воспалительным процессам. Большая значимость придается также токсическому влиянию среды, оксидативному стрессу, митохондриальной дисфункции и обмену медиаторов в центральной нервной системе.

Согласно модели С. Delakato [36], аномалии синаптических связей между нейронами разных отделов мозга служат первопричиной расстройства восприятия и обработки информации, что может лежать в основе патогенеза аутизма. Такой подход послужил основанием для проведения исследований по изучению аномалий нейротрансмиттеров. На сегодняшний день существует множество доказательств вовлеченности в патогенез аутизма глутамат-, ГАМК- и серотонинергической систем, выявлены изменения в катехоламин- и холинергической системах.

Центральное место в регуляции когнитивных функций занимает глутамат. В мозжечке и гиппокампе концентрируется основная часть глутаматных рецепторов. Именно эти отделы мозга подвергаются поражению при аутизме [37]. Глутамат является возбуждающим медиатором, стимулирует рост и дифференцировку клеток. Данные относительно содержания глутамата в сыворотке крови пациентов с аутизмом достаточно противоречивы. В большинстве работ указывается на его повышение [38], однако в ряде работ приводятся противоположные данные [39]. Экспериментальная блокада глутаматергической системы у мышей приводит к появлению у них симптомов аутизма [37]. С другой стороны, при избытке глутамата проявляется его токсическое действие [40].

Аномалии в системе ГАМК при аутизме были впервые выявлены G. J. Blatt [41] методом ауторадиографии. Так, было обнаружено, что плотность и распределение рецепторов ГАМК в гиппокампе значительно снижена. В другом исследовании установлено, что нокаун *GABRB3* (гена рецептора ГАМК у мышей) вызывает у них симптомы, свойственные аутизму: судороги, дефицит памяти и обучения, повторяющиеся действия, гиперактивность, гиперчувствительность к внешним раздражителям [42]. Определение с помощью протонной магниторезонансной спектроскопии концентрации ГАМК в головном мозге детей с аутизмом выявило ее снижение в лобной коре [43]. В нескольких исследованиях отмечалось снижение количества ГАМК-ергических рецепторов [44], а также 50 %-ное снижение активности ферментов, синтезирующих ГАМК [45]. ГАМК является важнейшим тормозным нейромедиатором центральной нервной системы, дефицит которого может вносить свою лепту в патогенез аутизма.

Среди дисфункций нейротрансмиттеров наиболее часто отмечается повышенное содержание серотонина в тромбоцитах периферической крови у пациентов с расстройствами аутистического спектра [46]. Серотонин играет важную роль в лимбической системе мозга, осуществляя контроль эмоционально-мотивационного поведения, управляет процессами сна и бодрствования, регулирует клеточную пролиферацию, апоптоз и дифференциацию, синаптогенез нейронов, созревание префронтального кортекса. Серотонинергические структуры мозга оказывают тормозное действие, снижая эмоции агрессии и страха. В крови серотонин содержится в основном в тромбоцитах, накапливающих его с помощью серотонинового транспортера (SERT), который осуществляет обратный захват этого нейромедиатора. У аутистов часто выявляются редкие варианты гена SERT (*SLC6A4*), в частности аллель Ala56. С ее наследованием связан усиленный обратный захват серотонина тромбоцитами. Результатом этого является ингибирование серотонинергической нейротрансмиссии, что приводит к гиперактивности, антисоциальному поведению и агрессии. Поскольку в головном мозге содержится только 5 % от общего количества серотонина, а остальное количество продуцирует желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), то генетические мутации, влияющие на активность серотонина, оказывают влияние как на головной мозг, так и на кишечник. Этим можно объяснить снижение перистальтики кишечника и частые запоры, которые, как правило, сопутствуют аутизму.

Важную роль в синтезе серотонина играет витамин D. Он регулирует гены ферментов триптофангидроксилазы 2 (ТРН2) и триптофангидроксилазы 1 (ТРН1), отвечающих за превращение триптофана в серотонин. ТРН2 экспрессируется в мозге, а ТРН1 – преимущественно в периферических органах, в том числе в кишечнике. Действие витамина D на них разнонаправленное: ТРН2 активируется, а ТРН1, напротив, подавляется. Таким образом, дефицит витамина D может привести к недостаточ-

ному синтезу серотонина в мозге и повышению его содержания в кишечнике [47]. Еще одной его важной функцией является модуляция синтеза окситоцина – гормона, играющего важную роль в социальном поведении человека. Результаты исследований сыворотки крови детей с аутизмом указывают на снижение содержания у них витамина D и окситоцина [47].

Серотонин является предшественником мелатонина. Пик его продукции в эпифизе приходится на ночное время. У пациентов с аутизмом наблюдается снижение уровня мелатонина в моче, слюне и сыворотке крови. Нарушением метаболизма мелатонина объясняют распространенные при аутизме нарушения сна – дисомнии и парасомнии.

Модуляторами нервной и гуморальной регуляции являются также катехоламины (дофамин, норадреналин, адреналин). Дофамин стимулирует внимание, память, эмоциональное вознаграждение при приеме пищи, игре и др. Норадреналин контролирует мотивированное поведение, запоминание, мобилизацию интеллектуальной и эмоциональной деятельности, образное мышление, интеллектуальное поведение. Предшественником для синтеза катехоламинов является аминокислота тирозин. В литературе описаны неоднозначные изменения содержания тирозина, катехоламинов и их метаболитов при аутизме: их повышение, снижение или отсутствие сдвигов [48]. Данные позитронно-эмиссионной томографии свидетельствуют о нарушениях обмена дофамина и гиперчувствительность дофаминовых рецепторов в структурах мозга детей с аутизмом. Обнаружены мутации генов, ответственных за синтез транспортера дофамина (DAT1) и синтез D4-рецептора [49].

Нарушения в холинергической системе мозга характеризуются снижением активности мускариновых и никотиновых рецепторов. При посмертном изучении биоптатов мозга людей с аутизмом обнаружено снижение экспрессии  $\alpha 4\beta 2$  никотиновых холинорецепторов [50].

В современных исследованиях большое внимание уделяется изучению нейротрофических белков, обеспечивающих функции нейронов. BDNF (brain-derived neurotrophic factor) активно экспрессируется в различных отделах головного мозга человека, включая гиппокамп, и играет важнейшую роль в регуляции роста аксонов и дендритов и высвобождении нейротрансмиттеров. Развитие и выживание нейронов целого ряда областей головного мозга напрямую зависит от активации BDNF-рецепторов из группы тирозинкиназ – TrkB. Низкие уровни циркулирующего BDNF ассоциированы с широким спектром патологических состояний нервной системы, включая депрессию, шизофрению, нейродегенеративные заболевания и др. [51]. Результаты исследования BDNF при аутизме противоречивы, так как одни авторы указывают на повышение уровня BDNF в сыворотке крови детей с аутизмом, а другие, напротив, свидетельствуют о снижении его содержания [50, 52].

Среди нейротрофических факторов, определяющих нарушения развития нервной системы при аутизме, выделяют также фактор роста нервов (ФРН) [53]. Он представляет собой нейропептид, обуславливающий выживание зрелых нейронов и контроль направленного роста, ветвления нервных окончаний в процессе эмбрионального и раннего постнатального развития. Его концентрация в сыворотке и спинномозговой жидкости повышается при многих патологических состояниях в мозге: при ишемии, гипоксии, травмах, синдроме внутричерепной гипертензии, гидроцефалии. Согласно данным N. Dincel [55], при аутизме уровень ФРН в периферической крови детей также увеличивается.

Изменения в иммунной системе при аутизме отмечались давно. В их числе сниженная активность естественных киллеров, пониженный уровень лимфоцитов определенных типов, повышенный уровень цитокинов, связанных с воспалительными процессами в центральной нервной системе, пониженный уровень противовоспалительных цитокинов. Наличие хронического воспаления и активация клеток микроглии обнаруживаются в посмертных биоптатах мозга людей с аутизмом [55]. К факторам, увеличивающим риск активации микроглии мозга, относятся различные травмы мозга, дисфункция гематоэнцефалического барьера, активные формы кислорода. Гематоэнцефалический барьер может повреждаться вследствие активации оксидативных процессов, острой стрессовой ситуации, повышенного уровня гомоцистеина, диабета и гипергликемии [56]. В результате цитокины приобретают способность проникать через гематоэнцефалический барьер и инициировать процесс воспаления. Таким образом, они могут служить маркерами иммунной дисрегуляции, которая осложняет течение аутизма. У детей с аутизмом обнаружены измененные профили цитокинов [57]. Содержание провоспалительных цитокинов, белков системы комплемента, молекул адгезии, хемокинов и факторов роста коррелирует со степенью выраженности симптомов. Изменения TGF-beta, CCL2, CCL5, уровней циркулирующих иммуноглобулинов классов M и G связаны с ухудшением показателей поведенческих тестов. Кроме того, обнаружено нарушение соотношения хелперов первого и второго типов (Th1/Th2), что также может играть роль в патогенезе аутизма.

Достаточно часто при аутизме отмечается повышенный уровень неопертина в моче и белка S100b в сыворотке крови [58]. Неопертин является маркером иммунной дисфункции и активации иммунной системы. Его повышение происходит за счет выделения реактивных форм кислорода, поэтому он может рассматриваться как показатель степени оксидативного стресса, вызванного активацией работы иммунной системы. Белок S100b, продуцируемый главным образом астроцитами, является биомаркером повреждения ткани мозга.

Результаты современных исследований свидетельствуют о наличии в мозге специфического белка програнулина, который играет важную роль в выживании клеток головного мозга. Програнулин представляет собой нейротрофин, обладающий противовоспалительным действием, а кроме того, он является ростовым фактором, вовлеченным в процессы регенерации тканей [59]. Локальное введение рекомбинантного програнулина в эксперименте на мышах ингибирует воспалительные реакции в мозге и способствует восстановлению поврежденных нервных клеток [59, 60]. Согласно данным AL-Ayadhi, L. Y. [61], его концентрация снижена в сыворотке крови детей с аутизмом.

Разные исследовательские группы пришли к заключению, что у пациентов с аутизмом по сравнению с лицами без этого диагноза в сыворотке крови повышен уровень антител к тканям и белкам центральной нервной системы: тканям мозжечка, таламуса, гипоталамуса, лимбической системы, серотониновым рецепторам, белкам нейроглии, нейронам [62]. Показано, что уровни некоторых из них коррелируют со степенью тяжести заболевания, а дети с наличием антител к ткани мозжечка имеют наиболее сниженные адаптивные и когнитивные функции по сравнению с теми, у кого их нет. Патологическая роль в развитии аутизма отводится также иммуноглобулинам, специфичным к следующим антигенам: белку нервных волокон NAFP (NAFP – neuron-axon filament protein), глиальному фибриллярному кислому протеину (GFAP – glial fibrillary acidic protein), эндотелиальным клеткам мозга, основному белку миелина и миелин-ассоциированному гликопротеину. Обнаружено повышение антител к нейротрофическому фактору мозга (BDNF) [58].

В работах А. Б. Полетаева с соавт. [63] обоснованы представления о том, что стойкие нарушения в работе лимфоидной системы, ассоциированной с ЖКТ, приводят к снижению иммунологической толерантности к пищевым антигенам, следствием чего является повышение продукции провоспалительных цитокинов и аутоантител, что может лежать в основе иммуновоспалительных процессов и поведенческих расстройств у детей с аутизмом. Наряду с этим авторы рассматривают и другие патогенетические механизмы. Аномальные пики иммунореактивности к нейроспецифическим белкам характерны для различных психоневрологических заболеваний (включая аутизм), при которых наблюдаются нейродегенеративные изменения, нейроинфекции, нарушения функций нейромышечных контактов, когнитивные нарушения, нарушения баланса процессов возбуждения и торможения, эмоционально-мотивационной сферы и болевой чувствительности. Например, нарушенное восприятие боли, характерное для детей с аутизмом, сопровождается аномально высокими титрами антител к опиатным рецепторам и рецепторам к эндорфину. Показано, что выраженная аутоиммунизация наблюдается не только у детей с аутизмом, но и у их матерей [63]. Авторы считают, что у взрослых женщин небольшие изменения в сывороточном содержании нейротропных антител могут играть преимущественно защитную, адаптивную роль. В то же время трансплацентарное поступление таких антител к плоду может стать фактором риска возникновения патологии нервной системы ввиду отсутствия сформированных механизмов компенсации и защиты. В табл. 2 представлен перечень аутоантител, выявляемых в сыворотке крови у пациентов с аутизмом и их матерей методом ЭЛИ-Н-Тест «Иммункулюс» (Москва, Россия) [63].

На сегодняшний день накоплено немало данных, свидетельствующих о том, что появлению аутистической симптоматики у ребенка могут способствовать материнские антитела, способные проникать через незрелый гематоэнцефалический барьер плода и действовать на его формирующуюся центральную нервную систему [58]. Предполагается, что это приводит к нарушению развития его нервной системы, длительной нейродегенерации, а в дальнейшем – к поведенческим и когнитивным расстройствам. Проведенные исследования подтвердили наличие связи между перенесенной вирусной или бактериальной инфекцией у беременных и повышенным риском развития аутизма у их потомства [64]. Помимо выработки антител материнский иммунный ответ на инфекцию проявляется выработкой цитокинов, которые также оказывают влияние на нейрогенез плода, миграцию нейронов и синаптическую пластичность. Повышенные уровни сывороточных IFN- $\gamma$ , IL-4 и IL-5 чаще встречались у женщин, впоследствии родивших детей с расстройствами аутистического спектра.

Т а б л и ц а 2. Аномалии профилей иммунореактивности у детей-аутистов и их матерей  
 Table 2. Anomalies in the immunoreactivity profiles in autistic children and their mothers

| Антитела (АТ)  | Частота встречаемости, % |        |
|--|--------------------------|--------|
|  | Дети с аутизмом          | Матери |
| АТ к опиатным $\mu$ -рецепторам или к $\beta$ -эндорфину | 88                       | 84     |
| АТ к S100b   | 54                       | 28     |
| АТ к NF-200  | 34                       | 18     |
| АТ к серотониновым рецепторам                            | 32                       | 28     |
| АТ к основному белку миелина                             | 28                       | 14     |
| АТ к GFAP  | 26                       | 28     |
| АТ к вольтаж-зависимому Ca-каналу                        | 16                       | 12     |
| АТ к ГАМК-рецепторам                                     | 14                       | 16     |
| АТ к дофаминовым рецепторам                              | 10                       | 36     |
| АТ к N-холинорецептору (мозгоспецифическая изоформа)     | 6                        | 4      |
| АТ к глутаматным (NMDA) рецепторам                       | 4                        | 24     |

Как упоминалось выше [63], достаточно распространенным явлением при аутистических расстройствах является наличие воспалительных процессов в ЖКТ. Воспаление в кишечнике приводит к увеличению проницаемости его стенок (синдром «дырявой кишки»), что в свою очередь вызывает микробный дисбаланс и запускает воспалительные и аутоиммунные процессы. Достаточно часто при аутизме выявляют наличие антител к белкам плотных контактов, липополисахариду, актомиозину, кальпротектину и лактоферрину. При наблюдаемом у 25,6 % детей с аутизмом дисбактериозе [58] отмечается особый состав бактериальной флоры кишечника, не свойственный здоровым детям, а именно: наличие патогенных бактерий, таких как *Suterella Wadsworthensis* и *Clostridium bolteae*. Ввиду существования так называемой кишечно-мозговой оси – двусторонней коммуникации мозга и кишечника – кишечная микрофлора может взаимодействовать с центральной нервной системой посредством иммунных, гуморальных и нервных механизмов, а следовательно, способна влиять на поведение и когнитивные функции [61]. Нормализация кишечной флоры, по некоторым данным, облегчает симптомы аутизма. Однако точный механизм этого облегчения остается пока невыясненным.

Помимо иммунных нарушений и воспалительных процессов достаточно распространенным явлением среди детей с аутизмом является наличие у них митохондриальной дисфункции [58]. Она проявляется нарушением процесса выработки энергии, необходимой для нормальной жизнедеятельности организма. При этом в первую очередь страдают наиболее энергозависимые ткани и органы, к числу которых относится центральная нервная система. В 80 % случаев митохондриальная дисфункция является приобретенной, а не унаследованной. Факторами, приводящими к ее появлению, могут быть инфекционные и воспалительные процессы, оксидативный стресс, воздействие токсических веществ, тяжелых металлов, пестицидов, дефицит витамина B<sub>6</sub>, железа и др. Кроме того, митохондриальная дисфункция может являться следствием приема некоторых лекарственных средств: вальпроевой кислоты, нейролептиков, парацетамола, некоторых антидепрессантов [65]. Предположение о наличии связи между аутизмом и митохондриальной дисфункцией обосновывается общностью симптомов этих расстройств. Для них характерны когнитивные нарушения, отставание в речевом развитии, патология ЖКТ, судороги и гипотония, снижение эффективности детоксикации организма и др. С помощью магниторезонансной спектроскопии определено содержание ряда метаболитов, характеризующих энергетический обмен клетки (фосфокреатина, АТФ, АДФ и неорганических фосфатов) в мозге пациентов с аутизмом. Выявленное снижение фосфокреатина указывает на увеличение его расхода с целью поддержки необходимого уровня АТФ. Также отмечено, что изменения фосфокреатина коррелируют со степенью речевых нарушений и нейрофизиологических проблем [66]. Факт снижения клеточной энергетики и запаса энергии в митохондриях у некоторых пациентов с аутизмом подтвержден исследованиями Д. Россигнол и др. [67, 68].

Неспособность митохондрий нейтрализовать активные формы кислорода и свободные радикалы ведет к оксидативному стрессу. Внутренняя мембрана митохондрий содержит большое количество антиоксидантов: глутатион, витамины С и Е, антиоксидантные ферменты. У детей с аутизмом часто выявляются сдвиги, свидетельствующие о нарушении антиоксидантной защиты [66]. К таким сдвигам

относят пониженное содержание восстановленной формы глутатиона по сравнению с его окисленной формой, низкие уровни активности супероксиддисмутазы, глутатион-пероксидазы, антиоксидантных транспортных белков (трансферрина и церулоплазмينا), нарушение гомоцистеин-метионинового метаболизма. Наиболее чувствительным показателем оксидативного стресса в организме является F2t-изопростан – маркер окисления липидов. Его содержание повышено у детей с аутизмом, особенно если заболевание сопровождается дисфункцией ЖКТ. Количество антиоксидантов, выводимых с мочой, часто снижено, причем это коррелирует со степенью выраженности симптомов [58].

Активные формы кислорода способны оказывать в том числе и генотоксическое действие. Индуцируя одно- и двунитевые разрывы ДНК, они нарушают целостность и стабильность генома. Уровень поврежденности ДНК у детей с аутизмом значительно выше, чем у их здоровых сверстников [68]. Есть мнение, что оксидативный стресс вносит вклад в развитие клинических проявлений при аутизме. Установлена связь между степенью снижения уровней трансферрина и церулоплазмينا в сыворотке крови детей с аутизмом и потерей ими ранее приобретенных речевых навыков [69]. Кроме того, низкое содержание этих белков в организме вызывает нарушение метаболизма железа и меди, что часто обнаруживается при аутизме. Имеются и гендерные различия в активности АОЗ. Так, у мужчин отмечаются более низкие уровни восстановленного глутатиона и активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы), поэтому у мужчин митохондрии значительно чувствительнее к оксидативному стрессу, чем у женщин [66]. Полагают, что именно действием оксидативного стресса обусловлена повышенная встречаемость аутистических расстройств у мальчиков по сравнению с девочками.

**Заключение.** Таким образом, аутизм представляет собой сложное психоневрологическое расстройство, характеризующееся наличием патологических изменений в разных системах и органах, а также гетерогенностью симптоматики. Несмотря на большое количество информации, накопленной по этой проблеме на сегодняшний день, до сих пор не существует единой теории этиологии и патогенеза аутизма. Актуальной является проблема поиска надежных и доступных биологических маркеров. Согласно современным данным, наиболее перспективным считается поиск комбинаций таких биомаркеров, которые позволили бы наиболее полно охарактеризовать патологические процессы при аутизме, определить состояние пациента, а также подобрать оптимальное лечение и мониторировать его эффективность в дальнейшем.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список использованных источников

1. Молекулярная генетика и геномика аутизма: науч.-практ. аспекты / С. Г. Ворсанова [и др.] // Наук. журн. МОЗ України. – 2014. – № 2. – С. 91–105.
2. Шендеров, Б. А. «ОМИК»-технологии и их значение в современной профилактической и восстановительной медицине / Б. А. Шендеров // Вестн. восстанов. медицины. – 2012. – № 3. – С. 70–78.
3. Докукина, Т. В. Клинико-эпидемиологические характеристики расстройств аутистического спектра в Республике Беларусь / Т. В. Докукина, С. А. Марчук // Вестн. Совета мол. ученых и специалистов Челябинской области. – 2016. – Т. 3, № 2. – С. 51–55.
4. Башина, В. М. О синдроме раннего детского аутизма Каннера / В. М. Башина // Журн. невропатол. и психиатрии. – 1974. – Т. 74, № 10. – С. 1538–1542.
5. Мальтинская, Н. А. История развития учения об аутизме / Н. А. Мальтинская // Концепт [Электронный ресурс]. – 2017. – № S11. – Режим доступа : <https://e-koncept.ru/2017/470137.htm>. – Дата доступа : 03.10.2018.
6. Kanner, L. Autistic disturbances of affective contact / L. Kanner // Nerv. Child. – 1943. – N 2. – P. 217–250.
7. Binder, A. Modern therapies / A. Binder, B. Rimland, V. Binder. – Upper Saddle River : Prentice Hall, 1976. – 230 p.
8. Schopler, E. Psychopathology and child development: research and treatment / E. Schopler, R. Reichler. – New York : Plenum Press, 1976. – 394 p.
9. Asperger, H. Die “Autistischen Psychopathen” im Kindesalter / H. Asperger // Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten. – 1944. – Bd. 117, N 1. – S. 76–136. <https://doi.org/10.1007/BF01837709>
10. Rett, A. On a unusual brain atrophy syndrome in hyperammonemia in childhood / A. Rett // Wiener Medizinische Wochenschrift. – 1966. – Vol. 116, N 37. – P. 723–726.
11. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines / World Health Organization. – Geneva : World Health Organization, 1992. – 362 p.
12. Wing, L. Childhood autism and social class: a question of selection? / L. Wing // Brit. J. Psychiatry. – 1980. – Vol. 137. – P. 410–417.
13. Безгодова, А. А. Этиопатогенез расстройств аутистического спектра: современные аспекты проблемы / А. А. Безгодова, М. В. Злоказова // Вятск. мед. вестн. – 2015. – № 2. – С. 25–28.

14. Oberman, L. M. The simulating social mind: The role of the mirror neuron system and simulation in the social and communicative deficits of autism spectrum disorders / L. M. Oberman, V. S. Ramachandran // *Psychol. Bull.* – 2007. – Vol. 133, N 2. – P. 310–327. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.2.310>
15. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study / E. Courchesne [et al.] // *Neurology.* – 2001. – Vol. 57, N 2. – P. 245–254. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.2.245>
16. Geschwind, D. H. Autism spectrum disorders: developmental disconnection syndromes / D. H. Geschwind, P. Levitt // *Curr. Opin. Neurobiol.* – 2007. – Vol. 17, N 1. – P. 103–111. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2007.01.009>
17. Rubenstein, J. L. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems / J. L. Rubenstein, M. M. Merzenich // *Genes, Brain, Behavior.* – 2003. – Vol. 2, N 5. – P. 255–267. <https://doi.org/10.1034/j.1601-183x.2003.00037.x>
18. Dölen, G. Fragile x syndrome and autism: from disease model to therapeutic targets / G. Dölen, M. F. Bear // *J. Neurodevelopmental Disorders.* – 2009. – Vol. 1, N 2. – P. 133–140. <https://doi.org/10.1007/s11689-009-9015-x>
19. Brain-derived neurotrophic factor enhances long-term potentiation in rat visual cortex / Y. Akaneya [et al.] // *J. Neurosci.* – 1997. – Vol. 17, N 17. – P. 6707–6716. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.17-17-06707.1997>
20. Animal models relevant to schizophrenia and autism: validity and limitations / S. Tordjman [et al.] // *Behavior Genetics.* – 2007. – Vol. 37, N 1. – P. 61–78. <https://doi.org/10.1007/s10519-006-9120-5>
21. Reduced cortical activity due to a shift in the balance between excitation and inhibition in a mouse model of Rett syndrome / V. S. Dani [et al.] // *Proceed. Nat. Acad. Sci.* – 2005. – Vol. 102, N 35. – P. 12560–12565. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506071102>
22. Common circuit defect of excitatory/inhibitory balance in mouse models of autism / N. Gogolla [et al.] // *J. Neurodevelopmental Disorders.* – 2009. – Vol. 1, N 2. – P. 172–181. <https://doi.org/10.1007/s11689-009-9023-x>
23. Huttenlocher, P. R. Neural plasticity / P. R. Huttenlocher. – 18th ed. – Cambridge : Harvard Univ. Press, 2002. – 313 p.
24. Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction / O. Yizhar [et al.] // *Nature.* – 2011. – Vol. 477, N 7363. – P. 171–178. <https://doi.org/10.1038/nature10360>
25. Филиппова, Н. В. Генетические факторы в этиопатогенезе расстройств аутистического спектра / Н. В. Филиппова, Ю. Б. Барыльник // *Соц. и клин. психиатрия.* – 2014. – Т. 24, № 1. – С. 96–100.
26. A *de novo* 1p34.2 microdeletion identifies the synaptic vesicle gene RIMS3 as a candidate for autism / R. A. Kumar [et al.] // *J. Med. Genet.* – 2010. – Vol. 47, N 2. – P. 81–90. <https://doi.org/10.1136/jmg.2008.065821>
27. Phenotypic spectrum associated with *de novo* and inherited deletions and duplications at 16p11.2 in individuals ascertained for diagnosis of autism spectrum disorder / B. A. Fernandez [et al.] // *J. Med. Genet.* – 2010. – Vol. 47, N 3. – P. 195–203. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.069369>
28. Further characterization of the autism susceptibility locus AUTS1 on chromosome 7q / International Molecular Genetic Study of Autism Consortium // *Hum. Mol. Genet.* – 2001. – Vol. 10, N 9. – P. 973–982. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.9.973>
29. Atlas Mental Health Resources in the World, 2001 / World Health Organization. – Geneva : WHO, 2001. – 60 p.
30. Characterization of DNA sequences through which cadmium and glucocorticoid hormones induce human metallothionein-IIa gene / M. Karin [et al.] // *Nature.* – 1984. – Vol. 308, N 5959. – P. 513–519. <https://doi.org/10.1038/308513a0>
31. Leibbrandt, M. E. Activation of human monocytes with lipopolysaccharide induces metallothionein expression and is diminished by zinc / M. E. Leibbrandt, J. Koropatnick // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 124, N 1. – P. 72–81. <https://doi.org/10.1006/taap.1994.1010>
32. Расстройства аутистического спектра у детей (клиника, диагностика, коррекция) / С. А. Марчук [и др.]. – Мозырь : Выснова, 2018. – 127 с.
33. Морозов, С. А. Аутизм – 2012: достижения науки и перспективы практики / С. А. Морозов // *Сиб. вестн. спец. образования.* – 2012. – Т. 6, № 2. – С. 1–18.
34. Гречанина, Е. Я. Аутизм. Генетические и эпигенетические проблемы / Е. Я. Гречанина // *Наук. журн. МОЗ України.* – 2013. – № 2. – С. 29–48.
35. Rossignol, D. A. A review of research trends in physiological abnormalities in autism spectrum disorders: immune dysregulation, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and environmental toxicant exposures / D. A. Rossignol, R. E. Frye // *Mol. Psychiatry.* – 2012. – Vol. 17, N 4. – P. 389–401. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.165>
36. Delacato, C. The Ultimate Stranger: The autistic child / C. Delacato. – Dallas : Knopf Doubleday Publ. Group, 1974. – 226 p.
37. Мустафаева, Э. Ш. Аномалии нейротрансмиттеров при развитии детского аутизма / Э. Ш. Мустафаева, К. Д. Малый // *Синергия наук.* – 2018. – № 21. – С. 226–231.
38. Rubenstein, J. L. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems / J. L. Rubenstein, M. M. Merzenich // *Genes Brain Behav.* – 2003. – Vol. 2, N 5. – P. 255–267. <https://doi.org/10.1034/j.1601-183x.2003.00037.x>
39. Carlsson, M. L. Hypothesis: is infantile autism a hypoglutamatergic disorder? Relevance of glutamate – serotonin interactions for pharmacotherapy / M. L. Carlsson // *J. Neural Transm.* – 1998. – Vol. 105, N 4. – P. 525–535. <https://doi.org/10.1007/s007020050076>
40. Исследования иммунитета у детей, страдающих ранним детским аутизмом / А. С. Горина [и др.] // *Мед. иммунология.* – 2004. – Т. 6, № 1–2. – С. 143–146.
41. Density and distribution of hippocampal neurotransmitter receptors in autism: an autoradiographic study / G. J. Blatt [et al.] // *J. Autism Dev. Disord.* – 2001. – Vol. 31, N 6. – P. 537–543. <https://doi.org/10.1023/A:1013238809666>

42. Autism and abnormal development of brain connectivity / M. K. Belmonte [et al.] // *J. Neurosci.* – 2004. – Vol. 24, N 42. – P. 9228–9231. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3340-04.2004>
43. Non-invasive evaluation of the GABAergic/glutamatergic system in autistic patients observed by MEGA-editing proton MR spectroscopy using a clinical 3 tesla instrument / M. Harada [et al.] // *J. Autism Dev. Disord.* – 2011. – Vol. 41, N 4. – P. 447–454. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1065-0>
44. Expression of GABA(B) receptors is altered in brains of subjects with autism / S. H. Fatemi [et al.] // *Cerebellum.* – 2009. – Vol. 8, N 1. – P. 64–69. <https://doi.org/10.1007/s12311-008-0075-3>
45. Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa proteins are reduced in autistic parietal and cerebellar cortices / S. H. Fatemi [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 52, N 8. – P. 805–810. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01430-0](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01430-0)
46. Perspective biological markers for autism spectrum disorders: advantages of the use of receiver operating characteristic curves in evaluating marker sensitivity and specificity / P. M. Abruzzo [et al.] // *Dis. Markers.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 1–15. <https://doi.org/10.1155/2015/329607>
47. Patrick, R. P. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior / R. P. Patrick, B. N. Ames // *FASEB J.* – 2015. – Vol. 29, N 6. – P. 2207–2222. <https://doi.org/10.1096/fj.14-268342>
48. Горина, А. С. Катехоламины и их метаболиты у детей с синдромом Каннера / А. С. Горина, Л. С. Колесниченко // *Сиб. мед. журн.* – 2011. – Т. 100, № 1. – С. 73–76.
49. Циркин, В. И. Роль дофамина в деятельности мозга (обзор литературы) / В. И. Циркин, В. И. Багаев, Б. Н. Бейн // *Вятск. мед. вестн.* – 2010. – № 1. – С. 7–18.
50. Ratajczak, H. Theoretical aspects of autism: biomarkers – a review / H. V. Ratajczak // *J. Immunotoxicol.* – 2011. – Vol. 8, N 1. – P. 80–94. <https://doi.org/10.3109/1547691x.2010.538749>
51. Возможности применения нейротрофического фактора головного мозга в качестве маркера эффективности терапии при дегенеративном, травматическом и ишемическом поражении головного мозга / В. В. Рославцева [и др.] // *Неврол. журн.* – 2015. – Т. 20, № 2. – С. 38–46.
52. Serum neurotrophin concentrations in autism and mental retardation: a pilot study / K. Miyazaki [et al.] // *Brain Dev.* – 2004. – Vol. 26, N 5. – P. 292–295. [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(03\)00168-2](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(03)00168-2)
53. Козловская, Г. В. Аутоантитела к фактору роста нервов у детей с различными формами психического дизонтогенеза и из группы высокого риска по шизофрении / Г. В. Козловская, Т. П. Клюшник // *Журн. неврологии и психиатрии.* – 2000. – Т. 100, № 3. – С. 50–52.
54. Das, U. N. Nutritional factors in the pathobiology of autism / U. N. Das // *Nutrition.* – 2013. – Vol. 29, N 7–8. – P. 1066–1069. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.11.013>
55. Serum nerve growth factor levels in autistic children in Turkish population: a preliminary study / N. Dinçel [et al.] // *Ind. J. Med. Res.* – 2013. – Vol. 138, N 6. – P. 900–903.
56. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism / D. L. Vargas [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2005. – Vol. 57, N 1. – P. 67–81. <https://doi.org/10.1002/ana.20315>
57. Streit, W. J. Microglial response to brain injury: a brief synopsis / W. J. Streit // *Toxicol. Pathol.* – 2000. – Vol. 28, N 1. – P. 28–30. <https://doi.org/10.1177/019262330002800104>
58. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome / P. Ashwood [et al.] // *Brain Behav. Immun.* – 2011. – Vol. 25, N 1. – P. 40–45. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.08.003>
59. Biomarkers in autism / A. A. S. Goldani [et al.] // *Front. Psychiatry.* – 2014. – Vol. 5. – Art. 100. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00100>
60. Early retinal neurodegeneration and impaired Ran-mediated nuclear import of TDP-43 in progranulin-deficient FTLD / M. E. Ward [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2014. – Vol. 211, N 10. – P. 1937–1945. <https://doi.org/10.1084/jem.20140214>
61. AL-Ayadhi, L. Y. Low plasma progranulin levels in children with autism / L. Y. AL-Ayadhi, G. A. Mostafa // *J. Neuroinflamm.* – 2011. – Vol. 8, N 1. – Art. 111. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-111>
62. Виноградова, К. Н. Этиология расстройств аутистического спектра / К. Н. Виноградова // *Совр. заруб. психология.* – 2014. – Т. 3, № 4. – С. 112–131.
63. Полетаев, А. Б. Про пьяного и потерянные ключи / А. Б. Полетаев // *Клин. патофизиология.* – 2017. – Т. 23, № 3. – С. 3–13.
64. Полетаев, А. Б. Изменения в опийной системе у детей, страдающих аутизмом. Возможные причины и следствия / А. Б. Полетаев, А. А. Полетаева, А. В. Хмельницкая // *Клин. патофизиология.* – 2016. – Т. 22, № 1. – С. 48–54.
65. Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders / H. Ó. Atladóttir [et al.] // *J. Autism Dev. Disord.* – 2010. – Vol. 40, N 12. – P. 1423–1430. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1006-y>
66. Neuroleptic treatment effect on mitochondrial electron transport chain: peripheral blood mononuclear cells analysis in psychotic patients / J. Casademont [et al.] // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 27, N 3. – P. 284–288. <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e318054753e>
67. Rossignol, D. A. Evidence of mitochondrial dysfunction in autism and implications for treatment / D. A. Rossignol, J. J. Bradstreet // *Am. J. Biochem. Biotech.* – 2008. – Vol. 4, N 2. – P. 208–217. <https://doi.org/10.3844/ajbbsp.2008.208.217>
68. Rossignol, D. A. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis / D. A. Rossignol, R. E. Frye // *Mol. Psychiatry.* – 2012. – Vol. 17, N 3. – P. 290–314. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.136>
69. Материнский эффект при детском аутизме: повышенный уровень повреждений ДНК у пациентов и их матерей / Л. Н. Пороховник [и др.] // *Биомед. химия.* – 2016. – Т. 62, № 4. – С. 466–470.

## References

1. Vorsanova S. G., Yurov Yu. B., Demidova I. A., Yurov I. Yu. Molecular genetics and genomics of autism: scientific and practical aspects. *Naukovii zhurnal MOZ Ukraini = Scientific journal of the Ministry of Health of Ukraine*, 2014, no. 2, pp. 91–105 (in Russian).
2. Shenderov B. A. “OMIK” technology and their importance in modern preventive and restorative. *Vestnik Vosstanovitel'noi meditsiny = Journal of regenerative medicine*, 2012, no. 3, pp. 70–78 (in Russian).
3. Dokukina T. V., Marchuk S. A. Clinical and epidemiological characteristics of autism spectrum disorders in the Republic of Belarus. *Vestnik Soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoi oblasti* [Bulletin of the Council of young scientists and specialists of the Chelyabinsk Region], 2016, vol. 3, no. 2, pp. 51–55 (in Russian).
4. Bashina V. M. About the Kanner syndrome of early childhood autism. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii* [Journal of neuropathology and psychiatry], 1974, vol. 10, pp. 1538–1542 (in Russian).
5. Mal'tinskaya N. A. The history of the development of the theory of autism. *Concept*, 2017, no. S11 (in Russian). Available at: <https://e-koncept.ru/2017/470137.htm> (accessed 03.10.2018) (in Russian).
6. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 1943, no. 2, pp. 217–250.
7. Binder A., Rimland B., Binder V. *Modern therapies*. Upper Saddle River, Prentice Hall Publ., 1976. 230 p.
8. Schopler E., Reichler R. *Psychopathology and child development: research and treatment*. New York, Plenum Press, 1976. 394 p.
9. Asperger H. Die “Autistischen Psychopathen” im Kindesalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 1944, vol. 117, Bd. 1, S. 76–136. <https://doi.org/10.1007/BF01837709>
10. Rett A. On a unusual brain atrophy syndrome in hyperammonemia in childhood. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 1966, vol. 116, no. 37, pp. 723–726.
11. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. Geneva, World Health Organization, 1992. 362 p.
12. Wing L. Childhood autism and social class: a question of selection? *British Journal of Psychiatry*, 1980, vol. 137, pp. 410–417.
13. Bezgodova A. A., Zlokazova M. V. Etiopathogenesis of autism spectrum disorders: modern aspects of the problem. *Vyatskii meditsinskii vestnik* [Vyatka medical journal], 2015, no. 2, pp. 25–28 (in Russian).
14. Oberman L. M., Ramachandran V. S. The simulating social mind: the role of the mirror neuron system and simulation in the social and communicative deficits of autism spectrum disorders. *Psychological Bulletin*, 2007, vol. 133, no. 2, pp. 310–327. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.2.310>
15. Courchesne E., Karns C., Davis H., Ziccardi R., Carper R., Tigue Z. [et al.]. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology*, 2001, vol. 57, no. 2, pp. 245–254. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.2.245>
16. Geschwind D. H., Levitt P. Autism spectrum disorders: developmental disconnection syndromes. *Current Opinion in Neurobiology*, 2007, vol. 17, no. 1, pp. 103–111. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2007.01.009>
17. Rubenstein J. L., Merzenich M. M. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural. *Genes, Brain, and Behavior*, 2003, vol. 2, no. 5, pp. 255–267. <https://doi.org/10.1034/j.1601-183x.2003.00037.x>
18. Dölen G., Bear M. F. Fragile x syndrome and autism: from disease model to therapeutic targets. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 2009, vol. 1, no. 2, pp. 133–140. <https://doi.org/10.1007/s11689-009-9015-x>
19. Akaneya Y., Tsumoto T., Kinoshita S., Hatanaka H. Brain-derived neurotrophic factor enhances long-term potentiation in rat visual cortex. *Journal of Neuroscience*, 1997, vol. 17, no. 17, pp. 6707–6716. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.17-17-06707.1997>
20. Tordjman S., Drapier D., Bonnot O., Graignic R., Fortes S., Cohen D., Millet B., Laurent C., Roubertoux P. L. Animal models relevant to schizophrenia and autism: validity and limitations. *Behavior Genetics*, 2007, vol. 37, no. 1, pp. 61–78. <https://doi.org/10.1007/s10519-006-9120-5>
21. Dani V. S., Chang Q., Maffei A., Turrigiano G. G., Jaenisch R., Nelson S. B. Reduced cortical activity due to a shift in the balance between excitation and inhibition in a mouse model of Rett syndrome. *Proceedings of the National Academy of Science*, 2005, vol. 102, no. 35, pp. 12560–12565. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506071102>
22. Gogolla N., LeBlanc J. J., Quast K. B., Südhof T. C., Fagiolini M., Hensch T. K. Common circuit defect of excitatory/inhibitory balance in mouse models of autism. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 2009, vol. 1, no. 2, pp. 172–181. <https://doi.org/10.1007/s11689-009-9023-x>
23. Huttenlocher P. R. *Neural plasticity*. Cambridge, Harvard University Press, 2002. 313 p.
24. Yizhar O., Fenno L. E., Prigge M., Schneider F., Davidson T. J., O'Shea D. J. [et al.]. Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction. *Nature*, 2011, vol. 477, no. 7363, pp. 171–178. <https://doi.org/10.1038/nature10360>
25. Filippova N. V., Baryl'nik Yu. B. Genetic factors in the etiopathogenesis of autism spectrum disorders. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya* [Social and clinical psychiatry], 2014, vol. 24, no. 1, pp. 96–100 (in Russian).
26. Kumar R. A., Sudi J., Babatz T. D., Brune C. W., Oswald D., Yen M., Nowak N. J., Cook E. H., Christian S. L., Dobyns W. B. A *de novo* 1p34.2 microdeletion identifies the synaptic vesicle gene RIMS3 as a candidate for autism. *Journal of Medical Genetics*, 2010, vol. 47, no. 2, pp. 81–90. <https://doi.org/10.1136/jmg.2008.065821>
27. Fernandez B. A., Roberts W., Chung B., Weksberg R., Meyn S., Szatmari P. [et al.] Phenotypic spectrum associated with *de novo* and inherited deletions and duplications at 16p11.2 in individuals ascertained for diagnosis of autism spectrum disorder. *Journal of Medical Genetics*, 2010, vol. 47, no. 3, pp. 195–203. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.069369>

28. International Molecular Genetic Study of Autism Consortium. Further characterization of the autism susceptibility locus AUTS1 on chromosome 7q. *Human Molecular Genetics*, 2001, vol. 10, no. 9, pp. 973–982. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.9.973>
29. *Atlas Mental Health Resources in the World, 2001*. Geneva, World Health Organization, 2001. 60 p.
30. Karin M., Haslinger A., Holtgreve H., Richards R. I., Krauter P., Westphal H. M., Beato M. Characterization of DNA sequences through which cadmium and glucocorticoid hormones induce human metallothionein-IIa gene. *Nature*, 1984, vol. 308, no. 5959, pp. 513–519. <https://doi.org/10.1038/308513a0>
31. Leibbrandt M. E., Koropatnick J. Activation of human monocytes with lipopolysaccharide induces metallothionein expression and is diminished by zinc. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1994, vol. 124, no. 1, pp. 72–81. <https://doi.org/10.1006/taap.1994.1010>
32. Marchuk S. A., Dokukina T. V., Grigor'eva N. K., Alyko T. N., Golubeva T. S., Grigor'eva I. V., Greben' S. A., Zakharevich O. Yu. *Disorders of autism spectrum in children (clinic, diagnosis, correction)*. Mozyr, Vysnova Publ., 2018. 127 p. (in Russian).
33. Morozov S. A. Autism – 2012: science achievements and prospects for practice. *Sibirskii vestnik spetsial'nogo obrazovaniya* [Siberian bulletin of special education], 2012, vol. 6, no. 2, pp. 1–18 (in Russian).
34. Grechanina E. Ya. Autism. Genetic and epigenetic problems. *Naukovii zhurnal MOZ Ukraini = Scientific journal of the Ministry of Health of Ukraine*, 2013, no. 2, pp. 29–48 (in Russian).
35. Rossignol D. A., Frye R. E. A review of research trends in physiological abnormalities in autism spectrum disorders: immune dysregulation, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and environmental toxicant exposures. *Molecular Psychiatry*, 2012, vol. 17, no. 4, pp. 389–401. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.165>
36. Delacato C. *The Ultimate stranger: the autistic child*. Dallas, Knopf Doubleday Publishing Group, 1974. 226 p.
37. Mustafaeva E. Sh., Malyi K. D. Anomalies of neurotransmitters in the development of child autism. *Sinergiya nauk* [Synergy of sciences], 2018, no. 21, pp. 226–231 (in Russian).
38. Rubenstein J. L., Merzenich M. M. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes, Brain and Behavior*, 2003, vol. 2, no. 5, pp. 255–267. <https://doi.org/10.1034/j.1601-183x.2003.00037.x>
39. Carlsson M. L. Hypothesis: is infantile autism a hypoglutamatergic disorder? Relevance of glutamate – serotonin interactions for pharmacotherapy. *Journal of Neural Transmission*, 1998, vol. 105, no. 4, pp. 525–535. <https://doi.org/10.1007/s007020050076>
40. Gorina A. S., Kolesnikova L. I., Kozlova L. S., Mikhnovich V. I., Polyakov V. M., Rupyshev A. V. Studies of immunity in children suffering from early childhood autism. *Meditinskaya immunologiya* [Medical immunology], 2004, vol. 6, no. 1–2, p. 143–146 (in Russian).
41. Blatt G. J., Fitzgerald C. M., Guptill J. T., Booker A. B., Kemper T. L., Bauman M. L. Density and distribution of hippocampal neurotransmitter receptors in autism: an autoradiographic study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2001, vol. 31, no. 6, pp. 537–543. <https://doi.org/10.1023/A:1013238809666>
42. Belmonte M. K., Allen G., Beckel-Mitchener A., Boulanger L. M., Carper R. A., Webb S. J. Autism and abnormal development of brain connectivity. *Journal of Neuroscience*, 2004, vol. 24, no. 42, pp. 9228–9231. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3340-04.2004>
43. Harada M., Taki M. M., Nose A., Kubo H., Mori K., Nishitani H., Matsuda T. Non-invasive evaluation of the GABAergic/glutamatergic system in autistic patients observed by MEGA-editing proton MR spectroscopy using a clinical 3 tesla instrument. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2011, vol. 41, no. 4, pp. 447–454. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1065-0>
44. Fatemi S. H., Folsom T. D., Reutiman T. J., Thuras P. D. Expression of GABA(B) receptors is altered in brains of subjects with autism. *Cerebellum*, 2009, vol. 8, no. 1, pp. 64–69. <https://doi.org/10.1007/s12311-008-0075-3>
45. Fatemi S. H., Halt A. R., Stary J. M., Kanodia R., Schulz S. C., Realmuto G. R. Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa proteins are reduced in autistic parietal and cerebellar cortices. *Biological Psychiatry*, 2002, vol. 52, no. 8, pp. 805–810. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01430-0](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01430-0)
46. Abruzzo P. M., Ghezzi A., Bolotta A., Ferreri C., Minguzzi R., Vignini A., Visconti P., Marini M. Perspective biological markers for autism spectrum disorders: advantages of the use of receiver operating characteristic curves in evaluating marker sensitivity and specificity. *Disease Markers*, 2015, vol. 2015, pp. 1–15. <https://doi.org/10.1155/2015/329607>
47. Patrick R. P., Ames B. N. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior. *FASEB Journal*, 2015, vol. 29, no. 6, pp. 2207–2222. <https://doi.org/10.1096/fj.14-268342>
48. Gorina A. S., Kolesnichenko L. S. Catecholamines and their metabolites in children with Kanner syndrome. *Sibirskii meditsinskii zhurnal* [Siberian medical journal], 2011, vol. 100, no. 1, pp. 73–76 (in Russian).
49. Tsirkin V. I., Bagaev V. I., Bein B. N. The role of dopamine in brain activity (literature review). *Vyatskii meditsinskii zhurnal* [Vyatka medical journal], 2010, no. 1, pp. 7–18 (in Russian).
50. Ratajczak H. Theoretical aspects of autism: biomarkers – a review. *Journal of Immunotoxicology*, 2011, vol. 8, no. 1, pp. 80–94. <https://doi.org/10.3109/1547691x.2010.538749>
51. Roslavtseva V. V., Salmina A. B., Prokopenko S. V., Kobanenko I. V., Rezvitskaya G. G. The opportunity of brain neurotrophic factor use as a marker of effective treatment in degenerative, traumatic and ischemic damage of brain. *Nevrologicheskii zhurnal = Neurological journal*, 2015, vol. 20, no. 2, pp. 38–46 (in Russian).
52. Miyazaki K., Narita N., Sakuta R., Miyahara T., Naruse H., Okado N., Narita M. Serum neurotrophin concentrations in autism and mental retardation: a pilot study. *Brain and Development*, 2004, vol. 26, no. 5, pp. 292–295. [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(03\)00168-2](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(03)00168-2)

53. Kozlovskaya G. V., Klyushnik T. P., Goryunova A. V., Turkova I. L., Kalinina M. A., Sergienko N. S. Autoantibodies to nerve growth factor in children with various forms of mental dysontogenesis and from a high risk group for schizophrenia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii* [Journal of neurology and psychiatry], 2000, vol. 100, no. 3, pp. 50–52 (in Russian).
54. Das U. N. Nutritional factors in the pathobiology of autism. *Nutrition*, 2013, vol. 29, no. 7–8, pp. 1066–1069. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.11.013>
55. Dinçel N., Ünalp A., Kutlu A., Öztürk A., Uran N., Ulusoy S. Serum nerve growth factor levels in autistic children in Turkish population: a preliminary study. *Indian Journal of Medical Research*, 2013, vol. 138, no. 6, pp. 900–903.
56. Vargas D. L., Nascimbene C., Krishnan C., Zimmerman A. W., Pardo C. A. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Annals of Neurology*, 2005, vol. 57, no. 1, pp. 67–81. <https://doi.org/10.1002/ana.20315>
57. Streit W. J. Microglial response to brain injury: a brief synopsis. *Toxicologic Pathology*, 2000, vol. 28, no. 1, pp. 28–30. <https://doi.org/10.1177/019262330002800104>
58. Ashwood P., Krakowiak P., Hertz-Picciotto I., Hansen R., Pessah I., van de Water J. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain, Behavior and Immunity*, 2011, vol. 25, no. 1, pp. 40–45. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.08.003>
59. Goldani A. A. S., Downs S. R., Widjaja F., Lawton B., Hendren R. L. Biomarkers in autism. *Frontiers in Psychiatry*, 2014, vol. 5, art. 100. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00100>
60. Ward M. E., Taubes A., Chen R., Miller B. L., Sephton C. F., Gelfand J. M. [et al.] Early retinal neurodegeneration and impaired Ran-mediated nuclear import of TDP-43 in progranulin-deficient FTLD. *Journal of Experimental Medicine*, 2014, vol. 211, no. 10, pp. 1937–1945. <https://doi.org/10.1084/jem.20140214>
61. AL-Ayadhi, L. Y., Mostafa G. A. Low plasma progranulin levels in children with autism. *Journal of Neuroinflammation*, 2011, vol. 8, no. 1, art. 111. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-111>
62. Vinogradova K. N. Etiology of autism spectrum disorders. *Sovremennaya zarubezhnaya psikhologiya* [Modern foreign psychology], 2014, vol. 3, no. 4, pp. 112–131 (in Russian).
63. Poletaev A. B. About drunk and lost keys. *Klinicheskaya patofiziologiya* [Clinical pathophysiology], 2017, vol. 23, no. 3, pp. 3–13 (in Russian).
64. Poletaye A. B., Poletaya A. A., Khmel'nitskaya A. V. Changes in the opiate system in children with autism. Possible causes and consequences. *Klinicheskaya patofiziologiya* [Clinical pathophysiology], 2016, vol. 22, no. 1, pp. 48–54 (in Russian).
65. Atladóttir H. Ó., Thorsen P., Østergaard L., Schendel D. E., Lemcke S., Abdallah M., Parner E. T. Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2010, vol. 40, no. 12, pp. 1423–1430. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1006-y>
66. Casademont J., Garrabou G., Miró Ò., López S., Pons A., Bernardo M., Cardellach F. Neuroleptic treatment effect on mitochondrial electron transport chain: peripheral blood mononuclear cells analysis in psychotic patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2007, vol. 27, no. 3, pp. 284–288. <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e318054753e>
67. Rossignol D. A., Bradstreet J. J. Evidence of mitochondrial dysfunction in autism and implications for treatment. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology*, 2008, vol. 4, no. 2, pp. 208–217. <https://doi.org/10.3844/ajbb.2008.208.217>
68. Rossignol D. A., Frye R. E. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 2012, vol. 17, no. 3, pp. 290–314. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.136>
69. Porokhovnik L. N., Kostyuk S. V., Ershova E. S., Stukalov S. M., Veiko N. N., Korovina N. Yu., Gorbachevskaya N. L., Sorokin A. B., Lyapunova N. A. The maternal effect in infantile autism: elevated DNA damage degree in patients and their mothers. *Biochemistry (Moscow) Supplement. Series B: Biomedical Chemistry*, 2016, vol. 10, no. 4, pp. 322–326.

### Информация об авторах

Полулях Ольга Евгеньевна – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: reanzy@yandex.ru

Митюкова Татьяна Алексеевна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mityukovat@gmail.com

Мартыненко Александр Ильич – мл. науч. сотрудник. РНПЦ психического здоровья (Долгиновский тракт, 152, 220053, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: m.a.y.alexandr@gmail.com

Захаревиц Ольга Юрьевна – науч. сотрудник. РНПЦ психического здоровья (Долгиновский тракт, 152, 220053, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: oz1989@list.ru

Марчук Сергей Александрович – науч. сотрудник. РНПЦ психического здоровья (Долгиновский тракт, 152, 220053, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mar4ellini@ya.ru

### Information about the authors

Olga E. Poluliakh – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: reanzy@yandex.ru

Tatyana A. Mityukova – Ph. D. (Biol.), Leading researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mityukovat@gmail.com

Alexandr I. Martynenko – Junior researcher. Republican research and practice centre for mental health (152, Dolginovski trakt, 220053, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: m.a.y.alexandr@gmail.com

Olga Y. Zakharevich – Researcher. Republican research and practice centre for mental health (152, Dolginovski trakt, 220053, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: oz1989@list.ru

Sergej A. Marchuk – Researcher. Republican research and practice centre for mental health (152, Dolginovski trakt, 220053, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mar4ellini@ya.ru