

УДК 616.89-008.485-02:616.8-09

**НЕЙРОТОКСИЧЕСКИЕ ГИПОТЕЗЫ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ
АУТИЗМА****Шафран Л.М.***Украинский НИИ медицины транспорта, Одесса; shafranlm@rambler.ru*

Аутизм является собирательным понятием, под которым понимается нарушение развития нервной системы преимущественно в пренатальном, постнатальном периоде и в детском возрасте. В соответствии с принятыми международными требованиями (DSM-V — 2013) диагноз аутизма и расстройств аутистического спектра (ASD) ставится на основе наличия трех категорий психопатологических признаков: нарушений социального взаимодействия, снижения коммуникативности и стереотипности поведения. При этом имеющиеся многочисленные генетические, биохимические и морфофизиологические маркеры используются лишь как вспомогательные, что аргументируется отсутствием надежных и доступных лабораторных тестов. Проведенный мета-анализ данных литературы и материалы собственных исследований подтвердили наличие существенного вклада в этиопатогенез аутизма генетических и экологических факторов. Причем, роль тяжелых металлов прослеживается достаточно четко, а ее доказательность аргументируется не только результатами мониторинга экспозиции, но и наличием характерных паттернов нарушения развития и функционирования нервной системы, прежде всего, со стороны нейротрансмиттеров, синапсов, нейро-эндокринных дизрапторных эффектов. Это позволяет рассматривать аутизм и ASD в значительном ряде случаев как проявление лежащих в их основе металлонеуротоксикозов. Последние по своему генезу представляют весьма наглядный и убедительный пример дизрегуляторной патологии. На основе сделанных обобщений предлагается проведение дальнейших комплексных исследований, которые позволят интегрировать накопленную разрозненную информацию об этом, принявшем эпидемический характер, виде патологии и использовать полученные знания для уточнения существующей классификации, ранней и дифференциальной диагностики, повышения степени доказательности проводимых лечебных терапевтических и восстановительных психологических мероприятий.

Ключевые слова: аутизм, микроэлементы, нейротоксичность, геномная диагностика.

Введение

“Информационное общество” XXI столетия – это и всеобъемлющий научно-технический прогресс, и глобальный информационный стресс [1, 2]. Всеобщая информатизация и компьютеризация, телекоммуникации, интернет, достижения мобильной связи не только кардинально изменили все сферы и формы жизнедеятельности населения, но и оказали существенное негативное влияние на его наименее подготовленную и наиболее уязвимую категорию – детей и

подростков [3, 4]. Интенсивное развитие информационных технологий, их широкое применение в промышленности, на транспорте, в военной и других сферах профессиональной деятельности привели к трансформации концептуальных и методических основ общего и специального образования, вызвали повышение нагрузки на психофизиологический статус учащегося, процессы формирования и развития психики, одновременно повысив не только количественные показатели статистики нейропсихологических,

поведенческих отклонений и расстройств, но и социальной составляющей процесса развития ребенка, проявляющейся прежде всего в характере взаимосвязей в ходе общения, взаимодействия и обучения [5, 6].

Важными особенностями сложившейся ситуации являются такие, как:

- наибольшая уязвимость к действию рассматриваемых факторов детского и юношеского контингентов населения в критические периоды жизни: внутриутробного развития плода, возраст 1-3, 5-7 и 13-19 лет;

- этиологическая гетерогенность наблюдаемых с преобладанием генетической, социально-экологической составляющих либо их сочетания;

- патогенетический полиморфизм с выраженными индивидуальными особенностями в проявлениях поведенческих, психологических, физиологических, морфологических и метаболических механизмов, качественных и количественных признаков, паттернов и маркеров, что затрудняет выявление наиболее типичных и релевантных индикаторов заболевания;

- широта и разнообразие временных и пространственных границ, наличие изменений морфофункционального состояния на уровне генов, клетки, организма и личности;

- профессиональная разобщенность специалистов в постановке диагноза, выборе средств и методов терапевтического, психологического, социального воздействия в периоды высокой активности, ремиссии, выздоровления.

Среди основных следствий этого процесса в контексте данной работы необходимо выделить такие, как смещение доминанты в патологических нарушениях здоровья населения от соматических к психосоматическим и собственно психологическим (клинической психологии), а также рост разнообразия видов, форм, психофизиологических и поведенческих паттернов такого рода фун-

кциональных изменений, среди которых одним из наиболее типичных и предвостительных является **аутизм**.

1. Аутизм как социально значимое эпидемическое явление (элементы исторического экскурса)

Термин «аутизм» (А) был введен в психиатрию в начале 20-го столетия Е. Bleuler [7, 8] для характеристики наблюдаемых у больных шизофренией признаков замкнутости, немотивированного ухода в себя, отрыва от реальности упорного и длительного отказа от контактов с внешним миром, отрыва от реальности с наличием своей внутренней жизни, особого мира грез и фантазий. Автор усмотрел в патологической замкнутости явление фундаментальное, не обусловленное другими психическими расстройствами. В этом проявились глубина и продуктивность его наблюдения [9]. Это был **первый этап** изучения аутизма, когда данное понятие в основном ассоциировалось с диагнозом шизофрении.

Позже, в результате дальнейшей разработки проблемы А, наблюдениями были выявлены характерные признаки, присутствующие в клинической картине и других болезнях, таких как маниакально-депрессивный психоз, шизоидная психопатия, ряд истерических и аффективных расстройств. Аутистические элементы в разных сочетаниях и степени выраженности стали обнаруживаться чаще и вошли в практику клинической психиатрии, стали широко использоваться применительно не только к шизофрении, но и к другим патологическим состояниям [10-12].

Началом принципиально нового, **второго этапа**, следует считать появление работ детских психиатров – L. Kanner [13] и G. Asperger [14], в которых был описан А как самостоятельная полиэтиологическая болезнь, не родственная классическим эндогенным психозам. Они, как справедливо подчеркивает Г.М. Назлоян [9], сумели радикально отделить А не только от шизофрении и сделать

приложимым к другим, в том числе и органическим расстройствам, но и поставить вопрос о более широком понятии аутизма как такового, выходящего за рамки клинической психиатрии вплоть до практически здоровых детей. При этом исследователи раннего детского аутизма прагматически отказались от понятия аутистического мышления, оставив за рассматриваемым феноменом прежде всего функцию нарушения контактов пациента с внешним миром. Такой человек «живет в своем личном мире; болезненно реагирует на прикосновения; беспричинно, как многие считают, плачет; не спит, якобы плохо сообщает и не способен к обучению. Он не смотрит в глаза собеседника и воспринимает мир в непонятном нам измерении» [15]. Долгие годы такие люди (особенно дети) считались умственно отсталыми, однако по мере того как они вырастали, становилось ясно, что многие из них — талантливы, неординарно мыслящие и имеющие оригинальные подходы к решению сложных задач [16].

В патологии это привело к углубленному изучению генетических основ таких видов заболеваний [17], а в психологии, социологии, педагогике — признанию важности сочетания индивидуальных технологий в работе по воспитанию молодежи с необходимостью социальной интеграции и применения средств повышения позитивной, социально направленной коммуникабельности детей и подростков [18].

В 50-х годах прошлого века страдающих аутизмом детей и взрослых были зарегистрированы единицы, в 80-х — уже у одного из 2500 детей устанавливался этот диагноз, в 90-х — у одного из 350, сейчас — у одного из 150 и чаще [19]. Как показали С. Rice et al. [20], у 17 % детей и подростков США в возрасте до 18 лет наблюдаются разнообразные нарушения процесса развития (DDs — *developmental disabilities* в английской терминологии). Они характеризуются функциональными сдвигами в физичес-

кой, умственной, психологической, сенсорной, адаптивной сферах [21]. В Южной Корее таких встречается в соотношении 1 из 38 обследованных детей [22], а в Китае их может быть порядка 10-20 миллионов [23]. В то же время число специализированных центров в стране, по мнению авторов, явно недостаточно (267 на страну с почти полуторамиллиардным населением).

Причины DDs у большинства детей остаются неизвестны. Однако накопленный в течение последних десятилетий эпидемиологический, клинический материал, результаты психологических и социально-психологических исследований, а также успешные попытки экспериментального моделирования на лабораторных животных позволили существенно продвинуться в изучении проблемы аутизма. По мере того, как наши знания об этом виде патологии расширяются, общее представление об этом состоянии, вызывающих его причинах и сущности претерпевает существенные изменения. Удалось перейти на новый содержательный уровень, признать множественный, гетерогенный по этиологическим, патогенетическим, клиническим признакам, характер объединенных этим интегральным термином видов патологии, пограничных состояний и функциональных нарушений.

Мы поддерживаем доминирующее в настоящее время положение о полиэтиологическом происхождении, структурно-функциональной гетерогенности и даже множественном характере объединяемых понятием «аутизм» видов психофизиологических состояний и патологических нарушений вплоть до самостоятельных видов патологии (от симптомов, синдромов до нозологических форм) [24]. При этом следует напомнить, что еще в 1979 году интенсивно работающие по проблеме А исследователи Lorna Wing & Judith Gould [25] провели эпидемиологическое обследование аутичных детей и детей с умственной отсталостью и ввели термин «нарушения аутистического

спектра» (*autism spectrum disorders* — ASD в английской терминологии). Понятие получило дальнейшее развитие не только в последующих работах авторов, но и многих других исследователей [26-28]. Оно также нашло отражение в наиболее авторитетных международных классификационных документах. К ним безусловно относится «Диагностическая классификация нарушений психического здоровья и развития в младенчестве и раннем детстве», четвертое издание которого (DSM-IV) вышло в 1994 году [29], а его новый вариант DSM-V — в 2013 г. [30]. Согласно предложенной классификации и в соответствии с Международной классификацией болезней (МКБ-10) [31] в перечень связанных с аутизмом психических расстройств входят 28 позиций. Для постановки диагноза «аутизм» согласно этим документам необходимо, чтобы пациент проявлял аутичные симптомы в трех основных сферах: социальное взаимодействие, коммуникация и стереотипность поведения. Однако, количество симптомов, необходимых для постановки диагноза, по сравнению с предыдущими изданиями, сократилось с 16 до 12, что сделало эту диагностическую категорию более однородной. Уже в ДСС-IV также были добавлены диагностические критерии для трех близких аутизму видов нарушений: синдромов Ретта [32], Аспергера [33] и «Распространенных нарушений развития, если не указано иное» (“Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified” — PDD-NOS) [34]. Документ предусматривает обязательное выяснение в ходе комплексного обследования ребенка особенностей конституции и степени зрелости путем оценки его сенсорных, аффективных, моторных, речевых и когнитивных возможностей. Одновременно предусмотрена оценка психосоциальных стрессоров, уровня функционального эмоционального развития, сопутствующих соматических, неврологических и психических расстройств, диагностируемых по другим классификациям, в первую очередь, МКБ-10 [31].

Таким образом, гетерогенность понятия «аутизм» и его отличия от классических психических заболеваний были официально закреплены международным медицинским сообществом. Именно эпидемический характер, который приобрел аутизм с 90-х годов 20-го столетия ознаменовал **начало третьего этапа** в истории изучения данного вида патологии. В то же время следует констатировать, что в большинстве случаев исследования по различным аспектам А (генетика, нейробиохимия, токсикология, психология, клиника и т.д.) оставались довольно-таки не связанными друг с другом [35]. И поэтому «проблема аутизма все еще остается похожей на историю о слепых и слоне: слепые касались различных частей слона, и каждый давал свое описание животного: различных животных оказалось столько, сколько было слепых людей». Проблема аутизма и родственных состояний становится все более актуальной и даже ее инициальные аспекты требуют внимательного рассмотрения и комплексного изучения.

2. Трудности определения понятия, нозологический полиморфизм и гетерогенность феномена аутизма

Попытки раскрытия патогенетических механизмов развития А нашли отражение в исследованиях последних лет, в которых, в частности, отстаивается позиция, что «аутизм – явление многослойное, комплекс симптомов и нарушений в разных системах и биохимических процессах в организме» [36] или же аутизм рассматривается как «совокупность сложных нейробиологических дисфункций, возникающих вследствие прежде всего нарушения развития головного мозга, которые в итоге формируют тяжелое психическое расстройство с крайними формами самоизоляции» [37].

Превалирование медико-психологической составляющей и ее клинических паттернов в диагностике, дифференцировании, прогнозировании течения и вероятных исходов ASD у детей и взрослых делает эти задачи трудными, в из-

вестной мере ситуативными, с высокой степенью неопределенности. Даже в «Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам» (DSM-IV) [29] критерии для установления диагноза PDD-NOS (Pervasive Developmental Disorder-Not Otherwise Specified) излагаются, к сожалению, лишь в одном пункте, согласно которому «эта категория должна использоваться, когда имеются серьезные и широко распространенные изменения в развитии социального взаимодействия, связанного с нарушением вербальных или невербальных навыков общения или с наличием стереотипного поведения, интересов и деятельности, но критерии не укладываются в патологические расстройства личности, характерные, например, для шизофрении».

Поэтому, не случайно, среди почти 30 тысяч доступных в библиографических базах данных публикаций наиболее важное место занимают работы с попытками объективизировать этот процесс путем проведения соответствующей лабораторной диагностики. Это и понятно, поскольку ключевой позицией для постановки диагноза, дифференциации множественных, гетерогенных по этиологии и патогенетическим механизмам, форм ASD, построения наиболее эффективных индивидуально ориентированных и социально детерминированных лечебных программ, является поиск адекватных паттернов, достаточно специфических, информативных и высокочувствительных маркеров А у детей и взрослого населения.

Такие исследования проводятся преимущественно в двух направлениях: 1. В связи с признанием наличия у значительной части аутистической патологии генетического компонента, проводятся интенсивные исследования и делаются настойчивые попытки расшифровки генетических механизмов аутизма и установления причинно-следственных взаимосвязей между изменениями наследственной информации на разных

уровнях и в различных компонентах генома [38, 39]. 2. Большое количество открываемых в последнее десятилетие показателей и признаков метаболических и функциональных нарушений у больных аутизмом придает определенный стимул попыткам использовать соответствующие паттерны в качестве биомаркеров указанных видов патологии [40-42]. Необходимо хотя бы кратко обозначить эти направления.

3. Генетические исследования при аутизме

Проведенные за последние 30 лет исследования существенно изменили и дополнили предложенные ранее концепции этиопатогенеза А. Сейчас данная патология уже не рассматривается как тип психоза шизофренического или какого-то иного геноза, или только как результат неблагоприятного психологического окружения [43]. Стало практически общепризнанным фактом, что расстройства аутистического спектра (ASD) являются сложным и гетерогенным по этиологии и патогенезу комплексом патологических состояний и синдромов, характеризующихся прежде всего нарушениями развития нервной системы, которые в настоящее время становятся диагнозом исключительно на основе обнаруженных в ходе психофизиологического обследования отклонений от принятых норм в вербальных функциях, аномальных проявлениях социального развития и навыков, а также стереотипных формах поведения.

Признание ведущей роли генетических факторов в развитии наблюдаемых при ASD нейрофизиологических и поведенческих нарушений поставило перед исследователями ряд сложных вопросов, среди которых доминирующими являются такие, как установление ответственных за наблюдаемые нарушения генов, топологии и характера происходящих в них мутаций, взаимосвязей сопряженных генов между собой, спектра посттранскрипционных изменений, их динамики и лежащих в их основе ме-

ханизмов. Важнейшим для клиницистов вопросом является также использование конкретных генетических маркеров в ранней диагностике А и разработка на этой основе адекватных и эффективных мер лечения и профилактики ASD.

Показано, что около 90 % генов высокого риска А определяют уровень индукции синтеза структурных и метаболитических белков и раннего созревания нейробластов. Кроме того, 80 % этих же генов влияют на последующие этапы дифференциации, в том числе созревание нейронов, установление межнейронных связей и синаптогенез [44]. Из 15 генов, входящих в патологическую интерактивную сеть, объединяющую психологические и генетические признаки ASD, у части обследованных была нарушена экспрессия гена AANAT, ответственного за синтез фермента арилалкиламин-N-ацетилтрансферазы, которая участвует в индукции регулирующего процесс сна гормона мелатонина [44, 45]. Другой ген (DPYD) ответственен за продукцию дигидропиримидиндегидрогеназы – фермента, дефицит которого приводит к умственной отсталости и приступам эпилепсии. Оба фермента интересны в диагностическом и лечебном плане у больных с разными формами А [46].

Третий, причастный к ASD ген, обеспечивает обмен ретиноевой кислоты, а его нарушения приводят к блокированию альфа-орфанорецептора ретиноевой кислоты, с нарушениями (как и в двух первых случаях) циркадных ритмов в регуляции ВНД [47, 48]. Приведенные примеры связаны с мутациями хромосом 7q and 13q в процессе развития нервной системы, а полиморфизм конкретных генов проявляется в типичных для А поведенческих актах, что характерно для генетически обусловленных психологических признаков ASD.

В частности, имеют место существенные различия в организации транскриптома аутистического и нормального мозга, открываемые с помощью сетево-

го анализа генной коэкспрессии [49]. При этом, как правило, основные изменения наблюдаются в лобной и височной коре, со значительным ослаблением в мозге детей с ASD, предполагая наличие отклонений и в корковом рисунке. Кроме того, определены связанные с аутизмом дискретные модули совместной экспрессии генов, в том числе специфического фактора сплайсинга A2BP1 / fox1 нейронов и модуля, обогащенного по иммунным генам и глиальным маркерам [50]. Нарушения регуляции сплайсинга A2BP1 зависят от альтернативных экзонов пораженного ASD мозга.

В целом, исследования последних лет дают веские доказательства наличия генетически обусловленных молекулярных нарушений при ASD, вовлечение процессов транскрипции и сплайсинга, изменений функциональной организации транскриптома головного мозга в качестве основных механизмов дизрегуляции и дисфункции нейронов при этих видах патологии.

Предполагается, что образующиеся генные продукты обладают длительным последствием на развитие клеток, а также вносят элементы избыточности в процессы нервной пролиферации, роста и созревания клеток [51]. Поэтому большинство авторов в качестве основной задачи дальнейших исследований выдвигает валидизацию, углубление и развитие существующих представлений о причинных фенотипических и эпигенетических механизмах тех аномальных нейрохимических и патофизиологических процессов, проявлением которых являются психологические и клинические черты аутизма [35, 52].

Следует, однако, подчеркнуть, что сегодня об определенной этиологии заболевания на основании генетических исследований можно говорить лишь применительно к не более чем 15 % — 20 % детей, страдающих аутизмом; в остальных же 80 % и более случаев причины остаются неизвестными [53]. Тем не менее, роль генетических исследований в диаг-

ностике А и ASD постоянно возрастает благодаря широкому внедрению в практику геномного анализа, биоинформационных технологий и методов микроанализа [54]. Ставится вопрос о том, что цитогенетические и молекулярно-цитогенетические исследования матерей и детей с признаками А должны рассматриваться как обязательные для выявления возможных генетических причин заболевания и для генетического консультирования семей, в которых имеются дети с аутистическими расстройствами [55].

В этой связи, следует безусловно согласиться с позицией Valerie W. Hu [52], что без генетических и молекулярных маркеров для скрининга этот вид патологии, как правило, и не может диагностироваться в возрасте до 2 лет, а в более легких случаях диагноз может быть поставлен только гораздо позже. В перспективе, генетические предпосылки А могут быть выявлены в группе риска еще в перинатальном периоде. Поэтому исследования в данном направлении обусловлены прежде всего медицинской необходимостью.

Диагностировать ASD необходимо оперативно. Однако, как справедливо подчеркивают Muhle R. et al. [43], генетические консультации и тестирование оправданы лишь в тех случаях, когда речь идет о моногенных дефектах (например, у лиц с мутациями гена, ответственного за синтез метил-СpG-связывающего белка 2 (MeCP2) гена при синдроме Ретта). До тех пор, пока гены аутизма не выявлены и их функции не поняты, пренатальная диагностика будет существовать только для выявления ожидаемых или явных хромосомных дефектов.

Хромосомные аномалии, мутации в одном или небольшой группе генов, как и связанные с ними виды патологии, такие как синдром Жубера и другие ольфакторно-фациально-дигитальные синдромы (*Orofaciodigital syndromes* – OFD) [56], синдром Ретта и другие проявления синдрома ломкой X хромосомы

(*Fragile X Syndrome* — FXS) [57] могут приводить к А, однако каждый из них не превышает по частоте встречаемости 2 % всех случаев ASD, а их сумма не превышает 10 % от общего числа случаев А [42, 43]. Идиопатический аутизм, синдром Аспергера, PDD-NOS не связаны с какой-либо одной конкретной генетической или негенетической причиной [58]. Гетерогенность и поликаузальность являются основными характеристиками и отличительными особенностями ASD, определяющими коэкспрессию заинтересованных генов. В частности, показано, что около 90 % генов высокого риска А влияют на индукцию синтеза структурных и метаболических белков и раннее созревание нейробластов. Кроме того, 80 % этих же генов влияет на последующие этапы дифференциации, в том числе созревание нейронов, установление межнейронных связей и синаптогенез [59].

С учетом вышеизложенного, роль генетических исследований в диагностике А и ASD постоянно возрастает благодаря широкому внедрению в практику геномного анализа, биоинформационных технологий и методов микрочипов [60-62]. Ранняя диагностика аутизма является чрезвычайно важным для лечения у детей и повышает вероятность их восстановления и возвращения в обычную социальную среду. Эта задача может быть решена путем использования микрочипов для ускоренной экспрессии генов и геномных исследований. Для этого выявляют набор наиболее важных генов, которые строго связаны с аутизмом. Предложены различные методы отбора генов, чтобы выбрать наиболее представительные входные атрибуты для ансамбля классификаторов. Набор классификаторов несет ответственность за выделение маркерных генов аутизма из опорного класса. Одновременное применение нескольких методов отбора генов позволяет анализировать даже слабо связанные с экспрессией генов матрицы с разных позиций. Результаты отбора в сочетании с генетическим алгорит-

мом и применением метода опорных векторов (англ. SVM, support vector machine) для отбора классификаторов показали увеличение точности распознавания генетических предикторов аутизма [62].

Несмотря на генетическую основу значительной части заболеваний аутистического спектра, проводимые в этом направлении интенсивные и глубокие научные исследования традиционными методами классической генетики, продолжающееся накопление конкретных данных, увеличение числа генов-кандидатов и их ассоциаций, все это, к сожалению, не приводит само по себе к решению проблемы борьбы с аутизмом [63]. Надежды исследователей связаны с внедрением «омикс»-технологий и достижениями биоинформатики, раскрытием структуры и интегративных функций генома человека. Именно такие новые подходы позволили в последние годы получать все больше доказательств того, что патологические нарушения аутистического спектра могут возникать на основе относительно редких мутаций и геномного дисбаланса. На основе тщательного мета-анализа С. Betancur [64] представила данные о 103 генах и 44 геномных локусах, достоверно выявленных у пациентов с функциональными расстройствами типа ASD или нарушениями поведения по типу аутизма. Оказалось, что, во-первых, оба эти вида нарушений развития нервной системы имеют общие генетические основы. Во-вторых, все эти гены и локусы были причинно связаны с умственной отсталостью. В-третьих, в подавляющем большинстве случаев имеет место коэкспрессия этих генов, что указывает на полимодальность фиксируемых клинических проявлений, в частности, на наличие генетической общности между ASD и эпилепсией. Автор приходит к справедливому и обоснованному выводу, что во многих случаях клиническая сущность аутизма и его поведенческие проявления являются интегрированным следствием десятков или, возможно, сотен генети-

ческих и геномных нарушений. Более широкое признание этиологической гетерогенности ASD позволит значительно расширить число генов-мишеней, используемых для последующих нейробиологических исследований и ранней диагностики ASD и аутизма.

4. Нейротоксические маркеры аутизма и ASD

До сего времени нет надежных и доступных лабораторных тестов для подтверждения диагноза аутизма [35]. Поэтому делаются многочисленные попытки определения потенциальных биомаркеров А с позиций поиска этиологических факторов, прослеживания происходящих в ходе развития заболевания патологических процессов и лежащих в их основе патогенетических механизмов, происхождения, кинетики и динамики образования и биотрансформации многочисленных метаболитов, так или иначе связанных с ASD. Это и желудочно-кишечные факторы [65], иммунные нарушения [66], тяжелые металлы (ТМ) [67], аномалии нейротрансмиттеров [68] и синаптогенеза [69], оксидативный стресс [70], как модульные характеристики измененных в результате аутистических нарушений метаболических и патофизиологических фенотипов [71].

Что объединяет эти, казалось бы, столь разнородные и, в принципе, фрагментарные позиции? Как следует из представленного материала, аутизм, как и практически все виды объединяемых в синдромы ASD, представляет патологическое состояние, проявляющееся в характерных глубоких (стойких, преходящих либо интермиттирующих) расстройствах социального, психологического и физиологического статуса ребенка либо взрослого человека. Но прежде всего ASD включает в себя фундаментальные нарушения ВНД, которые, с одной стороны, связаны с процессами переработки социально-коммуникативной информации и их отражением в эмоционально-поведенческой сфере, а с другой, отражают изменения в строго опреде-

ленных анатомических структурах мозга, сигналы которых регистрируют в современных исследованиях методом функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) [72]. Одновременно обнаруживаемые у обследованных пациентов с ASD изменения в микроциркуляторной венозной оксигенации соответствуют нейронам, ответственным за мимику лица, распознавание зрительных образов и реакции «социального мозга» (веретенообразная **затылочно-височная латеральная и нижневисочная** извилина), в то время как активность областей мозга, связанных с соматосенсорной и премоторной корой (правая миндалина, нижняя лобная кора, верхняя височная борозда), существенно снижена [72, 73]. Эти данные свидетельствуют о наличии морфофункциональных изменений нейрональной активности, микроциркуляции мозга, указывают на их взаимосвязь и единство клинических проявлений ASD с эмоционально-поведенческими и психологическими нарушениями, что является убедительным аргументом в пользу проведения комплексных междисциплинарных исследований при изучении проблемы аутизма в целом [74].

По одной из существующих на сегодня теорий, объясняющих причины нарастания эпидемии аутизма, других нейродизрегуляторных и нейродегенеративных хронических заболеваний в мире, проблема связана с экологическим кризисом, в частности, с ростом антропогенного загрязнения токсичными металлами (ТМ) окружающей среды, принявшим глобальный характер [75]. Имеющаяся информация по результатам клинических и экспериментальных исследований действительно достаточно убедительно свидетельствует о наличии признаков нейротоксичности и патологии химической этиологии в патогенезе отравлений и заболеваний, протекающих нередко по типу металлонеуропатий при профессионально и экологически обусловленной экспозиции организма различными металлами. Не случайно, как

указывает Prof. E. Koles [76], по мнению экспертов ВОЗ, с накоплением ТМ (в первую очередь Hg) связаны признаки не менее 258 различных заболеваний.

Перспективы изучения роли ртути в этиологии аутизма на клеточном уровне, по нашему мнению, наиболее четко сформулированы M. Garrecht and D.W. Austin [77]. Авторы на примере MeHg показали, что существуют и появляются все новые доказательства, подтверждающие гипотезу, что аутизм может быть следствием сочетания генетической предрасположенности и воздействия токсинов окружающей среды в критические моменты развития организма. При этом следует обратить внимание на «генетическую предрасположенность», т.е. понятие, которое указывает на потенциальную возможность развития патологического процесса, но отнюдь еще не его реализацию. Второе ключевое положение – «критические моменты развития организма». К таким безусловно относится период эмбриогенеза, когда формирующаяся нервная система особенно чувствительна к экзогенным и (подчеркиваем!) эндогенным токсическим факторам. Это существенно усложняет токсикодинамику метаболических нарушений в нервных сетях в первую очередь, на ранних стадиях развития. Вероятно, поэтому существующие традиционные схемы этого вида патологии нервной системы не согласуются с наблюдаемыми множественными (иногда даже противоположно направленными) челночными, каскадными и циклическими процессами, характеризующимися выраженной специфичностью в разных типах клеток (нейроны, астроциты, глия) и их компартаментах, по отношению к разным группам генов со сцепленными свойствами, посттрансляционным процессам в энергетической и биосинтетической составляющих, а также в разных видах обмена. В этих сложных схемах трудно выделить, а там более дифференцировано оценить, роль отдельных металлов, их констелляций и соотношений (избыток, дефицит, дисбаланс) в нарушениях не-

рвных процессов и функций, тем более, что сама оценка ведется в основном по косвенным признакам, а защитные, кор-регирующие и лечебные свойства определяются нередко *ex juvantibus* [78].

Тем не менее, в последние годы появляется все больше информации и дискуссий о потенциальном вкладе ТМ в развитие аутизма и нарушения развития нервной системы, в том числе аутистического спектра [79]. Идет интенсивный поиск новых биомаркеров вызванных ТМ нарушений, оценки степени воздействия, сопоставления эпидемиологических данных и результатов экспериментальных исследований на животных [80]. Показано, например, что метилртуть (MeHg) поступает и накапливается в организме плода при употреблении матерью в период беременности рыбы и морепродуктов с повышенным содержанием металла MeHg накапливается преимущественно в астроцитах, которые играют ключевую роль в индуцированной ею нейротоксичности по возбудительному типу [81]. Это связано с тем, что MeHg специфично ингибирует поглощение глутамата в астроцитах. Усиленная индукция возбуждения в клетках связана с синергизмом действия глутамата и ртути. Причем, дисфункция нейронов является вторичной по отношению к метаболическим и функциональным нарушениям в астроцитах. Нейротоксическое действие MeHg осуществляется преимущественно по трем механизмам: нарушение гомеостаза Ca²⁺, индукция оксидативного стресса, блокирование тиоловых групп белков и пептидов. В опытах *in vivo* и *in vitro* показано, что указанный ксенобиотик осуществляет сигнальную функцию, запуская каспазный каскад апоптоза нервных клеток [77, 82].

Нейротоксикоз усиливается при поступлении в организм других токси-кантов, относимых, в частности, к категории нейроэндокринных разрушителей (дизрапторов): пестицидов, полихлорби-фенилэфиров, полибромдифенилэфиров (последние в составе антипиренов),

органических растворителей, лекар-ственных препаратов [83-85]. Нейроэн-докринные разрушители представляют загрязняющие вещества в окружающей среде, которые способны выступать в роли агонистов / антагонистов или мо-дуляторов синтеза и / или метаболитов, участвуют в механизмах действия нейро-пептидов, нейротрансмиттеров, нейро-гормонов, синаптогенезе, которые затем изменяют разнообразные физиологичес-кие, поведенческие или гормональные процессы, психоневрологические пат-терны ЦНС и ВНС, влияют на способ-ность воспроизводить, развиваться и расти, или справиться со стрессом и других проблем [86].

Подобные исследования традици-онно проводятся применительно к упо-мянутому и другим ТМ, в том числе в нашей лаборатории [86-88]. Их необхо-димо расширить применительно к аутиз-му и ASD, направив на решение таких вопросов, как: 1. пути и клеточные ме-ханизмы воздействия ТМ при аутизме; 2. поиск примеров возможных генетичес-ких переменных, которые одновременно проявляют чувствительность к ТМ и яв-ляются маркерами аутизма; 3. роль ТМ как токсического фактора, индуцирую-щего окислительный стресс и иммунную дисрегуляцию, их потенциальный вклад в патогенез аутизма; 4. особенности суб-клеточной (митохондриальной, лизосо-мальной, нуклеарной), дифференциро-ванной нейрональной, глиальной, астро-цитарной дисфункции и их взаимосвязь со спектром аутистических нарушений; 5. возможности использования транскрип-томного и протеомного анализа в изуче-нии индукции и / или репрессии синте-за, ферментов, транспортных и других белков, ответственных за развитие ней-ротоксичности, дисрегуляторных про-цессов в пре- и постнатальном периоде, а также последующей жизнедеятельно-сти организма.

Проведенный нами по данным ли-тературы мета-анализ и результаты соб-ственных исследований показывают, что,

с одной стороны, металло-нейротоксикоз признается одним из ведущих эпигенетических факторов, инициирующим нарушения развития нервной системы в пренатальном периоде [89]. С ТМ связывают подтвержденные экспериментальными и постмортальными исследованиями генные нарушения, хромосомные aberrации, дисфункции синапсов [90]. В то же время, с другой стороны, практически не учитываются убедительные данные о роли наблюдаемых нарушений обмена эссенциальных металлов в нормальном функционировании и нарушении работы генома, транскриптома и протеома [91], дисфункциях нейротрансмиттеров и соответствующих патологических психосоматических расстройствах, хотя отдельные работы в указанных направлениях появляются в научной периодике. Так, например, показано, что дефицит цинка влечет за собой изменения в работе системы синаптических белков ProSAP1/Shank2 и ProSAP2/Shank3, а также снижении их активности в осуществлении шаперонных функций [92]. При этом одновременно манифестируют себя симптомы ASD. Снижение биодоступности Zn^{2+} по-видимому, связано с повышенной частотой развития судорог, гипотонией, нарушениями функций внимания и гиперактивностью. Как полагают Stefanie Grabrucker et al. [93], молекулярной подоплекой пренатального дефицита цинка в качестве фактора риска для больных аутизмом может быть дисрегуляция процесса связывания металла с белками — членами семейства ProSAP/Shank. Тем не менее, нельзя исключить и снижение индукции синтеза транспортных белков, в первую очередь, металлотионеинов [94], как это было показано ранее на экспериментальных моделях при экспозиции белых крыс Hg^{2+} и Cd^{2+} в нашей лаборатории [95, 96]. Эти механизмы не являются альтернативными по отношению к имеющейся информации о мутациях генов ряда постсинаптических белков, ответственных за развитие ASD (нейролигины, нейрексыны и члены семейства ProSAP/Shank, slc39a12

/ ZIP12). Последние обеспечивают жизнеспособность эмбриона и регулируют процессы развития нервной системы у плода [93]. Определенный прорыв имеет место в отношении роли Cu и Fe в физиологии и патологии ЦНС [97-99]. Однако, теоретические аспекты проблемы металлотоксикозов во взаимосвязи с развитием аутизма и ASD, возможности использования полученной информации в лечебных и профилактических целях, требуют проведения дальнейших комплексных исследований.

Выводы

1. Аутизм — это специфическое состояние, когда ребенок, а потом и взрослый, живет в своем личном мире, неадекватно воспринимая и реагируя на окружающее, плохо или вообще не вступает в коммуникации с окружающими его людьми, родителями, друзьями, учителями, проявляет слабые способности к обучению по традиционной системе оценок, иногда демонстрируя оригинальные подходы к решению сложных задач..

2. Стало практически общепризнанным фактом, что расстройства аутистического спектра (ASD) представляют сложный и гетерогенный по этиологии и патогенезу комплекс патологических состояний и синдромов, характеризующихся прежде всего нарушениями развития нервной системы, которые в настоящее время становятся диагнозом исключительно на основе данных психологического скрининга и психофизиологического обследования.

3. До сего времени нет надежных и доступных лабораторных тестов для подтверждения диагноза аутизма, хотя получены обнадеживающие результаты по генетической и геномной диагностике, число перспективных биомаркеров ASD исчисляется десятками, а их спектр охватывает практически все уровни социально-биологической организации человека.

4. Перспективным направлением эпидемиологических, клинко-физиологических и экспериментальных (молеку-

лярно-генетических, биохимических и психофизиологических) исследований является нейротоксикологическое, которое базируется на аргументируемой доказанными фактами взаимосвязи наблюдаемых при аутизме дизрегуляторных нарушений функционирования соответствующих генов, процессов синтеза белка, работы ферментов, нейротрансмиттеров, синапсов, связанных прежде всего с нарушениями гомеостаза эссенциальных и экспозицией организма в пренатальном периоде и раннем детском возрасте токсичными металлами.

5. Комплексное изучение закономерностей формирования, патогенетических механизмов развития данного вида патологии как нейротоксикоза, соотношения лежащих в его основе фенотипических и эпигенетических факторов, позволит более четко проводить диагностику заболевания, дифференцировать разные формы и виды, верифицировать тяжесть процесса, совершенствовать классификацию ASD и повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий.

Литература (References)

1. Информационное общество: Сб. – М.: ООО «Издательство И74 АСТ, 2004. – 507 с.
2. Бодров В.А. Психологический стресс: развитие и преодоление / В.А. Бодров. — М.: ПЕР СЭ, 2006. — 528 с.
3. Брайант Д., Томпсон С. Основы воздействия СМИ.: Пер. с англ. — М., К.: Издательский дом «Вильяме», 2004. — 432 с.
4. Морозова А.А. Медиа-безопасность в эпоху информации / Информационное поле современной России: практики и эффекты: Материалы IX Международной научно-практической конференции, 18-20 октября 2012 г. / под ред. Р.П. Баканова: в 2-х т. — Т. 1. — Казань: Казан. ун-т, 2012. — С. 280 – 287.
5. Гаврилушкина О.П. Проблемы социальной и коммуникативной компетентности дошкольников и младших школьников с трудностями в общении / О.П. Гаврилушкина, А.А. Малова, М.В. Панкратова // Современная зарубежная психология, 2012. — Т. 1. — № 2. — С. 5–16.
6. Солдаткин В.А. Концепции формирования компьютерной зависимости / В.А. Солдаткин, А.В. Дьяченко, М.Д. Чандракант // Социальная и клиническая Психиатрия. — 2013. — Т. 23. — №. 3. — С.
7. Блейер Е.А. Аутистическое мышление. — Одесса, 1928.
8. Bleuler E. Lehrbuch der psychiatrie. Uniferanderten Nachtdruck der 15. von Manfred Bleuler Bearbeiten Auflage – Berlin: J. Springer, 1983. – 705 S.
9. Назлоян Г.М. К концепции патологического одиночества / Г.М. Назлоян // Московский Психотерапевтический Журнал. — 2000. — № 2. — с. 57-58.
10. Рассел Б.А. Дети с вызывающим поведением: клиническое руководство по обследованию ребенка и тренингу родителей / Под ред. Н.Н. Заваденко. — М., 2011. — 272 с.
11. Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism / S.J. Sanders, A.G. Ercan-Sencicek, V. Hus et al. // Neuron., 2011 — Vol. 70. — No. 9. — P. 863-885.
12. Lugnergerd T. Asperger syndrome and schizophrenia: Overlap of self-reported autistic traits using the Autism-spectrum Quotient (AQ) / T. Lugnergerd T¹, M.U. Hallerbdck, C. Gillberg // Nord J. Psychiatry, 2014. — No. 11. — P. 1-7.
13. Kanner L. Early infantile autism / Kanner L. / J. Pediatr., 1944/ — Vol. 25. — Iss. — 3. — P. 211-217.
14. Asperger H. Die “Autistischen Psychopathen” im Kindesalter. // Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, 1944. — Vol. 117. — No. 9. — P. 76-136.
15. Башина В.М. Аутизм в детстве. — М.: Медицина. — 1999. — 240 с.
16. Naito K. Evaluation of the Validity of the Autism Spectrum Quotient (AQ) in Differentiating High-Functioning Autistic Spectrum Disorder from Schizophrenia / K. Naito, Y. Matsui, K. Maeda, K. Tanaka // Kobe J. Med. Sci., 2010. — Vol. 56. — No. 3. — P. E116-E124.
17. Bhat S. Autism: cause factors, early diagnosis and therapies / S. Bhat, U.R. Acharya, H. Adeli, G.M. Bairy, A. Adeli // Rev. Neurosci., 2014. — Vol. 25. — No.6. — P. 841-850.
18. Докукина Т. В. Исторический аспект психологических проблем детского аутизма

- / Т.В. Докукина, Н.К. Григорьева, Т.Н. Алыко, Н.А. Сергеева // Психическое здоровье детей и подростков. – 2014. – Т. 14. – №. 1. – С. 23-29.
19. Communication, interventions, and scientific advances in autism: a commentary / D.C.Llaneza, S.V. DeLuke, M. Batista et al. // *Physiol. Behav.*, 2010. – Vol. 100. – No. 3. – P. 268-276.
 20. Rice C. Public health monitoring of developmental disabilities with a focus on the autism spectrum disorders / C. Rice, D. Schendel, C. Cunniff, N. Doernberg // *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.*, 2004. – Vol.125. – Iss. 1. – P. 22-27.
 21. CDC: Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years — autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. — *MMWR Surveill. Summ.*, 2014. – Vol. 63. – P. 1–21.
 22. Kim Y.S. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample / Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, et al. // *Am. J. Psychiatry*, 2011. – Vol. 168. – Iss. 10. – P. 904–912.
 23. Statistical analysis of twenty years (1993 to 2012) of data from mainland China’s first intervention center for children with autism spectrum disorder / W.-Z. Zhou, A. Y. Ye, Z.-K. Sun et al. // *Molecular Autism*, 2014. – No. 5. – P. 52-66.
 24. Siniscalco D. Epigenetic findings in autism: new perspectives for therapy / D. Siniscalco, A. Cirillo, J.J. Bradstreet, N. Antonucci // *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2013. – Vol.10. – Iss. 9. – P. 4261-4273.
 25. Wing, L., Gould, J. (1979). Severe impairment of social interaction and associated abnormalities in children: Epidemiology and classification. *J. of Autism and Developmental Disorders*, 1979. – Vol. 9. – Iss. 1. – P. 11–29.
 26. Wing L. Autism spectrum disorders in the DSM-V: better or worse than the DSM-IV? / L. Wing, J. Gould, C. Gillberg // *Res. Dev. Disabil.*, 2011. – Vol. 32. – Iss. 2. – P. 768-773.
 27. Meyer-Lindenberg A. Introduction to topic: Autism spectrum disorders / A. Meyer-Lindenberg // *Der Nervenarzt*, 2011. – No. 5. – P. 551-552.
 28. Jeste S.S. Disentangling the heterogeneity of autism spectrum disorder through genetic findings / S.S. Jeste, D.H. Geschwind // *Nat. Rev. Neurol.*, 2014. – Vol.10. – No. 2. – P. 74-81.
 29. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed., text rev.)*. (DSM-IV-TR) — Washington, DC: Author; 2000.
 30. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)* — Fifth ed. — Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013. – P. 5–25.
 31. Международная статистическая классификация болезней (10-й пересмотр – МКБ-10). Клинические описания и указания по диагностике. Под ред. Ю.Л. Нуллера. Женева, 1995. — СПб.: Оверлайд, 1995 (World Health Organization. The Tenth Revision of the International Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD — 10). — Geneva, Switzerland: WHO; 1992).
 32. Gharesouran J. First case report of Rett syndrome in the Azeri Turkish population and brief review of the literature / J. Gharesouran, A.F. Khalili, N.S. Azari, L. Vahedi // *Epilepsy Behav. Case Rep.*, 2015. – No. 3. – P.15-19.
 33. Lugnegerd T. Asperger syndrome and schizophrenia: Overlap of self-reported autistic traits using the Autism-spectrum Quotient (AQ) / T. Lugnegerd, M.U. Hallerbäck, C. Gillberg // *Nord. J. Psychiatry*, 2014. – No. 11. – P. 1-7.
 34. Is pervasive developmental disorder not otherwise specified less stable than autistic disorder? A meta-analysis / E. Rondeau, L.S. Klein, A. Masse et al. // *J. Autism Dev. Disord.*, 2011. – Vol. 41. – Iss. 9. – P. 1267-1276.
 35. Wang L. A review of candidate urinary biomarkers for autism spectrum disorder / L. Wang, M.T. Angley, J.P. Gerber, M.J. Sorich // *Biomarkers*, 2011. – Vol.16. – No. 7. – P. 537-552.
 36. Симашкова Н.В. Атипичный аутизм в детском возрасте: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2006. — 44 с.
 37. Fletcher-Watson S. Interventions based on the Theory of Mind cognitive model for autism spectrum disorder (ASD) / S. Fletcher-Watson, F. McConnell, E. Manola, H. McConachie // *Cochrane Database Syst. Rev.*, Published by John Wiley & Sons, Ltd., 2014. – 80 p.
 38. Geschwind D.H. Autism: Many Genes, Common Pathways? / D.H. Geschwind // *Cell*, 2008. – Vol. 135. – Iss. 3. – P. 391–395.
 39. Miles J.H. Autism spectrum disorders — a

- genetics review / Miles J.H. // *Genet Med.*, 2011. — Vol. 13. — Iss. 4. — P. 278-294.
40. Palmieri L. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: cause or effect? / L. Palmieri, A.M. Persico // *Biochim. Biophys. Acta*, 2010. — Vol. 1797. — No. 6-7. — P. 1130-1137.
 41. Naviaux R.K. Metabolic features of the cell danger response / R.K. Naviaux // *Mitochondrion*, 2014. — Vol. 16. — No. 1. — P. 7-17.
 42. The need for a comprehensive molecular characterization of autism spectrum disorders / Broek J.A., Brombacher E., Stelzhammer V. et al. // *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2014. — Vol. 17. — No. 4. — P. 651-673.
 43. Muhle R. The genetics of autism / R. Muhle, S.V. Trentacoste, I. Rapin // *Pediatrics*, 2004. — Vol. 113. — No. 5. — P. e472-486.
 44. Abrahams B.S. Connecting Genes to Brain in the Autism Spectrum Disorders / B.S. Abrahams, D.H. Geschwind // *Arch. Neurol.*, 2010. — Vol. 67. — Iss. 4. — P. 395-399.
 45. Rossignol D.A. Melatonin in autism spectrum disorders / D.A. Rossignol, R.E. Frye // *Curr. Clin. Pharmacol.*, 2014. — Vol. 9. — No. 4. — P. 326-334.
 46. Chromosome 1p21.3 microdeletions comprising DPYD and MIR137 are associated with intellectual disability / M.H. Willemsen, A. Vallius, L.A. Kirkels et al. // *J. Med. Genet.*, 2011. — Vol. 48. — No. 12. — P. 810-818.
 47. Are retinoids potential therapeutic agents in disorders of social cognition including autism? / R.P. Ebstein, D. Mankuta, N. Yirmiya, F. Malavasi // *FEBS Lett.*, 2011. — Vol. 585. — Iss. 11. — P. 1529-1536.
 48. Neurexin regulates visual function via mediating retinoid transport to promote rhodopsin maturation / Y. Tian, T. Li, M. Sun et al. // *Neuron*, 2013. — Vol. 77. — No. 2. — P. 311-322.
 49. Prediction of autism by translation and immune/inflammation coexpressed genes in toddlers from pediatric community practices / T. Pramparo, K. Pierce, M.V. Lombardo et al. // *JAMA Psychiatry*, 2015. — Vol. 72. — Iss. 4. — P. 386-394.
 50. Cytogenetic and molecular characterization of A2BP1/FOX1 as a candidate gene for autism / C.L. Martin, J.A. Duvall, Y. Ilkin et al. // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 2007. — Vol. 144 B. — Iss. 7. — P. 869-876.
 51. Casanova E.L. Genetics studies indicate that neural induction and early neuronal maturation are disturbed in autism E.L. Casanova, M.F. Casanova // *Front. Cell. Neurosci.*, 2014. — Vol. 8. — P. 1-13.
 52. Hu V.W. Subphenotype-dependent disease markers for diagnosis and personalized treatment of autism spectrum disorders / V.W. Hu // *Disease Markers*, 2012. — Vol. 33. — Iss. 3. — P. 277-288.
 53. Schaefer G.B. Genetics evaluation for the etiologic diagnosis of autism spectrum disorders / G.B. Schaefer, N.J. Mendelsohn // *Genetics in Medicine*, 2008. — Vol. 10. — No. 1. — P. 4-12.
 54. Johnson N.L. Genomics and autism spectrum disorder / N.L. Johnson, E. Giarelli, C. Lewis C., C.E. Rice // *J. Nurs Scholarsh.*, 2013. — Vol. 45. — Iss. 1. — P. 69-78.
 55. Olza-Fernández I. Neuroendocrinology of childbirth and mother-child attachment: the basis of an etiopathogenic model of perinatal neurobiological disorders / I. Olza-Fernández, M.A. Gabriel, A. Gil-Sanchez, L.M. Garcia-Segura, M.A. Arevalo // *Front. Neuroendocrinol.*, 2014. — Vol. 35. — No. 4. — P. 459-472.
 56. Detailed clinical, genetic and neuroimaging characterization of OFD VI syndrome / V. Darmency-Stamboul, L. Burglen, E. Lopez et al. // *Eur. J. Med. Genet.*, 2013. — Vol. 56. — No. 6. — P. 301-308.
 57. Fragile x syndrome / Saldarriaga W., Tassone F., González-Teshima L.Y. et al. // *Colomb. Med. (Cali)*, 2014. — Vol. 45. — Iss. 4. — P. 190-198.
 58. Santangelo S.L. What is known about autism: genes, brain, and behavior / S.L. Santangelo, K. Tsatsanis // *Am. J. Pharmacogenomics*, 2005. — Vol. 5. — Iss. 2. — P. 71-92.
 59. Li X. Genes associated with autism spectrum disorder / X. Li, H. Zou, W.T. Brown // *Brain Res. Bull.*, 2012. — Vol. 88. — Iss. 6. — P. 543-552.
 60. Whole-genome sequencing of quartet families with autism spectrum disorder / R.K. Yuen, B. Thiruvahindrapuram, D. Merico et al. // *Nat. Med.*, 2015. — Vol. 21. — No. 2. — P. 185-191.
 61. Rapid identification of PAX2/5/8 direct downstream targets in the otic vesicle by combinatorial use of bioinformatics tools / M. Ramialison, B. Bajoghli, N. Aghaallaei et al. // *Genome Biology*, 2008. — Vol. 9. — P. R145-R156.
 62. Latkowski T. Computerized system for

- recognition of autism on the basis of gene expression microarray data / T. Latkowski, S. Osowski // *Comput. Biol. Med.*, 2015. – Vol. 56. – No. 1. – P. 82-88.
63. Bacchelli E. Autism spectrum disorders: molecular genetic advances / E. Bacchelli, E. Maestrini // *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.*, 2006. – Vol. 142C. Iss. 1. – P. 13-23.
 64. Betancur C. Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting / C. Betancur // *Brain Res.*, 2011. – Vol. 1380. – No. 1. – P. 42-77.
 65. Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals With ASDs: A Consensus Report / T. Buie, D.B. Campbell, G.J. Fuchs 3rd, et al. // *Pediatrics*, 2010. – Vol. 125. — Suppl. 1. – P. S1–18.
 66. Stigler K.A. Autism and immune factors: A comprehensive review / K.A. Stigler, T.L. Sweeten, D.J. Posey, C.J. McDougle // *Res. Autism Spect. Dis.*, 2009. – Vol. 3. — No. 9. – P. 840–860.
 67. Blaurock-Busch E. Heavy Metals and Trace Elements in Hair and Urine of a Sample of Arab Children with Autistic Spectrum Disorder / E. Blaurock-Busch, O.R. Amin, T. Rabah // *Maedica. A Journal of Clinical Medicine*, 2011. – Vol. 6. — No. 4. — P. 247-258.
 68. GABA and glutamate pathways are spatially and developmentally affected in the brain of Mecp2-deficient mice / R. El-Khoury, N. Panayotis, V. Matagne et al. // *PLoS One*, 2014. – Vol. 9. – No. 3. – 15 p. e92169. doi: 10.1371/journal.pone. 0092169
 69. Autism-associated mutation inhibits protein kinase C-mediated neuroligin-4X enhancement of excitatory synapses / M.A. Bemben, Q.A. Nguyen, T. Wang et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2015. – Vol. 112. – Iss. 8. – P. 2551-2556.
 70. Sajdel-Sulkowska E.M. Brain region-specific changes in oxidative stress and neurotrophin levels in autism spectrum disorders (ASD) / E.M. Sajdel-Sulkowska, M. Xu, W. McGinnis, N. Koibuchi // *Cerebellum*, 2011. – Vol. 10. – No.
 71. Hadjikhani N. Abnormal Activation of the Social Brain During Face Perception in Autism / N. Hadjikhani, R.M. Joseph, J. Snyder, H. Tager-Flusberg // *Hum. Brain Mapp.*, 2007. – Vol. 28. – No. 5. – P. 441–449. (4.2)
 72. Abnormal Activation of the Social Brain Network in Children with Autism Spectrum Disorder: An fMRI Study / S.-Y. Kim, U.-S. Choi, S.-Y. Park et al. // *Psychiatry Investig.*, 2015. – Vol. 12. – No. 1. – P. 37-45.
 73. CDC: Prevalence of Autism Spectrum Disorders — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2008/ *MMWR Surveill. Summ.*, 2012. — Vol. 61. — No. 3. – P. 1-24.
 74. Distinguishing between autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder by using behavioral checklists, cognitive assessments, and neuropsychological test battery / N. Matsuura, M. Ishitobi, S. Arai et al. // *Asian J. Psychiatr.*, 2014. — Vol. 12. – No. 1. – P. 50-57.
 75. Кундиев Ю.И. Химическая опасность в Украине и мероприятия по ее предупреждению / Ю.И. Кундиев, И.М. Трахтенберг // *Журн. АМН Украины.* – 2004. — № 2. – С. 259-267.
 76. Koles E. Autism. U-OK Optimal Health Center / <http://www.36-6c.com>
 77. Garrecht M. The plausibility of a role for mercury in the etiology of autism: a cellular perspective / M. Garrecht, D.W. Austin // *Toxicological & Environmental Chemistry*, 2011. — Vol. 93. — Nos. 5–6. – P. 1251–1273.
 78. Obrenovich M.E. The role of trace elements, thiamin (e) and transketolase in autism and autistic spectrum disorder / M.E. Obrenovich, D. Shola, K. Schroedel, A. Agrahari, D. Lonsdale // *Front. Biosci. (Elite Ed.)*, 2015. – Vol. 7. – Iss. 3. — 229-241.
 79. Prediction of autism by translation and immune/inflammation coexpressed genes in toddlers from pediatric community practices / T. Pramparo, K. Pierce, M.V. Lombardo et al. // *JAMA Psychiatry*, 2015. – Vol. 72. – Iss. 4. – P. 386-394.
 80. Gore A.C. Implications of prenatal steroid perturbations for neurodevelopment, behavior, and autism / A.C. Gore, K.M. Martien, K. Gagnidze, D. Pfaff // *Endocr. Rev.*, 2014. – Vol. 35. – No. 6. – P. 961-991.
 81. Raymond L.J. Potential Role of Selenoenzymes and Antioxidant Metabolism in relation to Autism Etiology and Pathology / L.J. Raymond, R.C. Deth, N.V.C. Ralston / *Autism Research and Treatment*, 2014, Article ID 164938, 15 p. // <http://dx.doi.org/10.1155/2014/164938>
 82. Ceccatelli S. Methylmercury-induced neurotoxicity and apoptosis / S. Ceccatelli,

- E. Darй, M. Moors // *Chemico-Biological Interactions*, 2010. – Vol. 188. – No. 4. – P. 301–308.
83. Dickerson S.M. Estrogenic environmental endocrine-disrupting chemical effects on reproductive neuroendocrine function and dysfunction across the life cycle / S.M. Dickerson, A.C. Gore // *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 2007. – Vol. 8. – Iss. 2. – P. 143–159.
84. Waye A. Neuroendocrine disruption: more than hormones are upset / A. Waye, V.L. Trudeau // *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 2011. – Vol. 14. – No. 3. – P. 270–291,
85. Khan A. Disrupted brain thyroid hormone homeostasis and altered thyroid hormone-dependent brain gene expression in autism spectrum disorders / A. Khan, J.W. Harney, A.M. Zavacki, E.M. Sajdel-Sulkowska // *J. Physiol. Pharmacol.*, 2014. – Vol. 65. – Iss. 2. – P. 257–272.
86. Gozhenko A.I. Screening of different mercury compounds nephrotoxicity / A.I. Gozhenko, L.M. Shafran, D.V. Bolshoy, E.G. Pykhteeva // *Industrial Toxicology*, 2005. — P. 21–25.
87. Bolshoy D. Small doses of mercury exposure: what doses it mean? / D. Bolshoy, E. Pykhteeva, L. Shafran, E. Tretiakova // *J. Cell. Biology and Toxicology*, 2008. — Vol. 24. — Supplement No. 1. — P. S92.
88. Большой Д.В., Пыхтеева Е.Г. Сравнительная оценка метаболических нарушений при действии малых доз кадмия и ртути. // *Актуальные проблемы транспортной медицины*, 2006.- № 1 (3). — С. 12–18.
89. Marques R.C. Perinatal multiple exposure to neurotoxic (lead, methylmercury, ethylmercury, and aluminum) substances and neurodevelopment at six and 24 months of age / R.C. Marques, J.V.E. Bernardi, J.G. Dyrea, M.F.R. Moreira, O. Malm // *Env. Poll.*, 2014. – Vol. 187. – Iss. 2. –P. 130–135.
90. Dyrea J.G. Exposure to Mercury and Aluminum in Early Life: Developmental Vulnerability as a Modifying Factor in Neurologic and Immunologic Effects / J.G. Dyrea // *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2015. – No. 12. – P. 1295–1313.
91. Rose S. Increased Susceptibility to Ethylmercury-Induced Mitochondrial Dysfunction in a Subset of Autism Lymphoblastoid Cell Lines / S. Rose, R. Wynne, R.E. Frye, S. Melnyk, S. J. James // *Journal of Toxicology*, 2015. — Article ID 573701, 13 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/573701>
92. Zn²⁺ reverses functional deficits in a de novo dopamine transporter variant associated with autism spectrum disorder / P.J. Hamilton, A. Shekar, A.N. Belovich et al. // *Molecular Autism*, 2015. – Vol. 6. – P. 8–10
93. Grabrucker A.M. A Role for Synaptic Zinc in ProSAP/Shank PSD Scaffold Malformation in Autism Spectrum Disorders / A.M. Grabrucker // *Developmental Neurobiology*, 2014. – Vol. 74. – No. 2. – P. 136–146.
94. Takeda A. Cognitive decline due to excess synaptic Zn²⁺ signaling in the hippocampus / A. Takeda, H. Tamano // *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2014. – Vol. 6. – 7 p. doi: 10.3389/fnagi.2014.00026
95. Шафран Л.М., Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В. Металлотионеины / Под редакцией проф. Л.М. Шафрана – Одесса: Издательство “Чорномор’я”, 2011. – 428 с.
96. Пыхтеева О.Г. Металлотионеїн у токсикології важких металів: Автореф. дис.. д. біол.н.... 14.03.06 – токсикологія. – К., 2015. – 40 с.
97. McArdle H.J. The role of the placenta in iron transfer from mother to fetus and the relationship between iron status and fetal outcome / H.J. McArdle, R. Danzeisen, C. Fosset, L. Gambling // *Biometals*, 2003. – Vol. 16. – Iss. 2. – P. 161–167.
98. Lenartowicz M. Transcriptional regulation of copper metabolism genes in the liver of fetal and neonatal control and iron-deficient rats / M. Lenartowicz, C. Kennedy, H Hayes, H.J. McArdle // *Biometals*, 2014. – 9 p. DOI 10.1007/s10534-014-9802-z
99. Їбрегуй-Лобера І. Iron deficiency and cognitive functions / І. Їбрегуй-Лобера // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2014. – Vol. 10. – P. 2087–2095.

Резюме

НЕЙРОТОКСИЧНІ ГІПОТЕЗИ В ПАТОГЕНЕЗІ АУТИЗМУ

Шафран Л.М.

Український НДІ медицини транспорту, Одеса

Аутизм є збірним поняттям, під яким розуміється порушення розвитку нервової системи, переважно в пренатальному, постнатальному періоді і в дитячому віці. Відповідно до прийнятих міжнародних вимог (DSM-V — 2013) діагноз аутизму і розладів аутистичного спектру (ASD) ставиться на основі наяв-

ності трьох категорій психопатологічних ознак: порушень соціальної взаємодії, комунікативних розладів і стереотипності поведінки. При цьому наявні численні генетичні, біохімічні та морфологічні маркери використовуються лише як допоміжні, що аргументується відсутністю надійних і доступних лабораторних тестів. Проведений мета-аналіз даних літератури і матеріали власних досліджень підтвердили наявність істотного внеску в етіопатогенез аутизму генетичних і екологічних факторів. Причому, роль важких металів простежується досить чітко, а її доказовість аргументується не тільки результатами моніторингу експозиції, але і наявністю характерних паттернів порушення розвитку і функціонування нервової системи, насамперед, з боку нейротрансмітерів, синапсів, нейроендокринних дізрапорторних ефектів. Це дозволяє розглядати аутизм і ASD у значному ряді випадків як прояв таких, що лежать в їх основі, металлонеуротоксикозів. Останні за своїм генезом представляють досить наочний і переконливий приклад дізрегуляційної патології. На основі зроблених узагальнень пропонуються проведення подальших комплексних досліджень, які дозволять інтегрувати накопичену розрізнену інформацію щодо апоптозу, який прийняв епідемічний характер, і використовувати отримані знання для уточнення існуючої класифікації, ранньої і диференціальної діагностики, підвищення ступеня доказовості лікувальних терапевтичних та відновлювальних психологічних заходів.

Ключові слова: аутизм, мікроелементи, нейротоксичність, геномна діагностика.

Summary

NEUROTOXIC HYPOTHESES IN THE PATHOGENESIS OF AUTISM

Shafran L.M.

Ukrainian Scientific and Research Institute of Transport Medicine, Odessa

Autism is an integral term which refers to a developmental disorder of the nervous system, mainly in the prenatal, early

postnatal periods and childhood. In accordance with the requirements of the International requirements (DSM-V — 2013) diagnosis of autism and autism spectrum disorders (ASD) is delivered on the basis of presence of the three categories of psychopathological symptoms: impaired social interaction, breakdown in communications, and stereotyped behavior. In this case, the existing numerous genetic, biochemical and morphological markers are used only as auxiliary measures that argues the lack of reliable and affordable laboratory tests. Meta-analysis of the literature and materials of own researches confirmed the presence of significant contribution to the etiology and pathogenesis of autism genetic and environmental factors. Moreover, the role of heavy metals can be traced quite clearly, and its conclusiveness argued not only the results of monitoring of exposure, but the presence of the characteristic patterns of developmental disorders and functioning of the nervous system, primarily by the neurotransmitter, synapses, neuroendocrine disruptor effects. All this allowed us to consider autism and ASD in a significant number of cases, as a manifestation of the underlying induced by metals neurotoxicosis. The last one is of its genesis a very illustrative and convincing example of disregulative pathology. On the basis of integration it become available to undertake further comprehensive research that will integrate the accumulated fragmentive information about the diseases, which took the form of epidemic, and to use this knowledges to refine the existing classification, put on the early and differential diagnosis, increasing evidence held medical therapeutic and psychological rehabilitative measures.

Keywords: autism, minerals, neurotoxicity, genomic diagnostics.

Впервые поступила в редакцию 10.03.2014 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования