

УДК 616.89-008.444.4

## ТОКСИЧНЫЕ И ЭССЕНЦИАЛЬНЫЕ МИКРОЭЛЕМЕНТЫ В БИОСУБСТРАТАХ ДЕТЕЙ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ДАННЫЕ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**Пыхтеева Е. Г., Большой Д. В.**

*Украинский НИИ медицины транспорта, г. Одесса*

Последние десятилетия ознаменованы повышением актуальности проблемы заболевания аутизмом, что сопровождается всплеском интереса к обозначенной тематике со стороны врачей и исследователей.

Многочисленные научные изыскания в этом направлении требуют осмысления и систематизации. Настоящий обзор, не претендуя на полноту, показывает новые взгляды на природу заболевания и достижения в борьбе с ним.

В работе приводятся данные о микроэлементном статусе больных аутизмом (а именно уровни Hg, Zn, Cu, Cd, Pb, Mn, Cr, Fe в крови, плазме, моче и волосах), полученные авторами статьи.

**Ключевые слова:** *заболевания аутистического спектра, микроэлементы в крови, мочи, волосах, плазме..*

### Актуальность

В конце XX – начале XXI столетия в нашей стране возросло внимание врачей-клиницистов, генетиков, токсикологов, гигиенистов, психиатров и психотерапевтов к заболеваниям аутистического спектра у детей младшего возраста, что вызвано повышением количества обращений родителей, столкнувшихся с соответствующими нарушениями у своих детей. В соответствии с классификацией МКБ-10 [1] такие заболевания относятся к общим расстройствам психологического развития (F84). Среди заболеваний выделяется:

**1. Детский аутизм (F84.0)**, который определяется наличием: а) аномалий и задержек в развитии, проявляющихся у ребенка в возрасте до трех лет; б) психопатологических изменений во всех трех сферах: эквивалентных социальных взаимодействиях, функциях общения и поведения, которое ограничено, стереотипно и монотонно. Эти специфические диагностические черты обычно дополняют дру-

гие неспецифические проблемы, такие, как фобии, расстройства сна и приема пищи, вспышки раздражения и направленная на себя агрессивность [2]. Другие аспекты, такие как избирательность в еде, тоже часто встречаются при аутизме, но при диагностике несущественны. [3]. Иногда синдром подразделяют на низко-, средне- и высокофункциональный аутизм, используя для этого шкалу IQ [4] или оценивая уровень поддержки, в котором нуждается человек в повседневной жизни; для этого типирования не выработано стандарта, и вокруг него ведутся споры [5].

**2. Атипичный аутизм (F84.1)**, отличающийся от детского аутизма возрастом, в котором начинается расстройство, или отсутствием триады патологических нарушений, необходимой для постановки диагноза детского аутизма. Атипичный аутизм чаще всего развивается у лиц с глубокой задержкой развития и у лиц, имеющих тяжелое, специфическое рецептивное расстройство развития речи.

**3. Гиперактивное расстройство, сочетающееся с умственной отсталостью и стереотипными движениями (F84.4)** — плохо обозначенное расстройство неопределенной нозологии. Эта категория предназначена для группы детей с выраженной умственной отсталостью (IQ ниже 50), проявляющих гиперактивность, нарушение внимания, а также стереотипное поведение. Данный синдром часто связан с различными отставаниями в развитии общего или специфического характера. Неизвестна степень этиологического участия в этом поведении низкого IQ или органического поражения мозга.

**4. F84.5 Синдром Аспергера** — Расстройство неопределенной нозологии, характеризующееся такими же качественными аномалиями социальных взаимодействий, какие характерны для аутизма, в сочетании с ограниченностью, стереотипностью, монотонностью интересов и занятий. Отличие от аутизма в первую очередь состоит в том, что отсутствует обычная для него остановка или задержка развития речи и познания. Это расстройство часто сочетается с выраженной неуклюжестью. Выражена тенденция к сохранности вышеуказанных изменений в подростковом и зрелом возрасте [6].

В основе диагноза лежит анализ поведения, а не причинных факторов или механизмов расстройства [7].

Большинство недавних обзоров сходятся на том, что уровень болезненности составляет 1—2 человека на 1000 для аутизма и около 6 человек на 1000 для расстройств аутистического спектра, хотя из-за недостаточности данных в последнем случае реальное количество может быть выше [8]. Неутонченное глубокое нарушение развития отмечается у 3,7 человек из 1000, синдром Аспергера — приблизительно у 0,6, детское дезинтегративное расстройство — у 0,02 на 1000 [9].

На сегодня сложно сказать, вызван ли рост количества выявленных случаев совершенствованием диагностических процедур, правил выдачи направлений, доступностью соответствующих служб, снижением возраста диагностики и уровнем осведомленности населения о проблеме аутизма или реальным увеличением частоты возникновения соответствующих состояний [10]. По данным сайта <http://www.autismspeaks.org>, аутизмом страдает каждый 88-й ребёнок в мире, причём у мальчиков подобные состояния отмечаются примерно в 4 раза чаще, чем у девочек. По данным из США [11], в 2011—2012 годах аутизм и расстройства аутистического спектра официально диагностированы у 2 % школьников, что намного больше по сравнению с 1,2 % в 2007 году.

#### **Современный взгляд на причины аутизма**

Причины аутизма тесно связаны с генами, влияющими на созревание синаптических связей в головном мозге, однако генетика заболевания сложна, и в настоящий момент не ясно, что больше влияет на возникновение расстройств аутистического спектра: взаимодействие множества генов либо редко возникающие мутации [12, 13]. В редких случаях обнаруживается устойчивая ассоциация болезни с воздействием веществ, вызывающих врождённые дефекты [14], хотя нельзя исключать появления неких дополнительных факторов внешней среды [15]. Невозможность выделить биологически обоснованные субпопуляции затрудняет исследования причин расстройства [16]. Были высказаны предложения классификации аутизма с использованием как поведения, так и генетики, при этом предполагается отвести название «аутизм 1 типа» для редких случаев, при которых тестирование подтверждает мутацию гена CNTNAP2 [17].

Причиной появления большого

числа аутистов в здоровых семьях могут быть вариации числа копий — спонтанные делеции и дупликации геномных участков при мейозе [18]. Следовательно, значительное количество случаев может быть отнесено на счёт генетических изменений: это новые мутации, вызвавшие аутизм у ребёнка, но отсутствующие у родителей [19].

В настоящее время ведется активный поиск не связанных с генетическими нарушениями причин аутизма. Среди таких факторов — определённые продукты питания, инфекционные заболевания, тяжёлые металлы, растворители, выхлопы дизельных двигателей, ПХД, фталаты и фенолы, используемые в производстве пластиков, пестициды, броминированные огнезащитные материалы, алкоголь, курение, наркотики, вакцины и пренатальный стресс [20].

Не смотря на то, что в подавляющем числе научных исследований не найдено связи между вакцинацией и аутизмом [21, 22], а также убедительных научных доказательств воздействия тимеросала, добавляемого в вакцины, на риск развития аутизма [23-25], во многих странах, в том числе и Украине, возросло количество отказов от иммунизации, что повысило риск вспышек заболеваемости корью. В 2010 г. связывание аутизма с тимеросалом в вакцинах признано самой вредной мистификацией за последние 100 лет, т.к. это привело к массовым отказам от прививания детей [26].

#### **Аутизм и микроэлементология**

У аутичных детей часто наблюдаются дефицит цинка и высокие уровни меди, что приводит к снижению соотношения цинк/медь. Ретроспективный обзор содержания цинка в плазме, меди в сыворотке и расчет соотношения цинк/медь осуществлен на основе данных 230 детей с аутизмом, disorder-NOS и синдромом Аспергера. Средний уровень цинка всей когорты был 0,772

мг/л, средний уровень меди был 1,315 мг/л, а значит, Zn/Cu было 0,608, что ниже 0,7 отсечки самой низкой 2,5 % здоровых детей. Соотношение цинка в плазме к меди в сыворотке может быть биомаркером воздействия ТМ, в частности ртути, у детей с ASDs. [27]. Терапия с введением цинка и витамина В6 улучшала состояние аутичных детей по отношению к осознанности, рецептивной речи, концентрации и вниманию, гиперактивности, зрительному контакту, звуковой чувствительности. Ни один из параметров не ухудшился после терапии [28, 29].

В плазме 102 лиц, страдающих аутизмом, и 18 здоровых, были измерены уровни цинка и меди в плазме и проанализированы на предмет возможного соотношения с тяжестью 19 симптомов. У аутистов наблюдался повышенный уровень меди и незначительно сниженный уровень Zn в плазме, что вызывало повышение соотношения Cu/Zn по сравнению с контрольной группой. Наблюдалась корреляция между соотношением Cu/Zn и выразительным языком, рецептивной речью, вниманием, гиперактивностью, мелкой моторикой, грубыми двигательными навыками. Наблюдалась отрицательная корреляция между концентрацией цинка в плазме, гиперактивностью, и мелкой моторикой. Эти результаты указывают на связь между соотношением Cu/Zn в плазме и тяжестью симптомов, связанных с аутизмом [30]. Причиной этого может быть тот факт, что Zn и Cu, может играть определенную роль в этой системе ГАМК, которая, вероятно, изменена при аутическом синдроме [31].

Получены данные о взаимосвязи между низким уровнем миелопероксидазы, найденной в группе лиц, страдающих аутизмом и терапией пробиотиками. Меняя бактерии кишечника и тем самым изменяя свойства поглощения в кишечнике, пробиотическая терапия снижала уровень меди [32]. Уровень

миелопероксидазы может быть биомаркером дисфункции кишечника при аутизме [33].

В литературе существуют немногочисленные отрывочные сведения об изменении содержания токсичных тяжелых металлов в биосубстратах детей с аутизмом. Так Yorbik O. et al. [34], показали, что в моче детей с аутизмом наблюдались пониженные уровни Cd и Pb и повышенные – хрома, по сравнению со здоровыми испытуемыми ( $p < 0,05$ ). Данные о концентрациях ртути в крови детей с аутизмом и здоровых детей противоречивы – некоторые исследователи наблюдали рост, другие – снижение средних по группе концентраций ртути в крови [35-43].

В исследованиях, проведенных в США, изучали корреляции между количеством ртути, выбрасываемой в окружающую среду (по данным Агентства по охране окружающей среды от токсичных выбросов, ретроспективно) и количеством случаев аутизма (по данным Агентства образования). Относительный риск заболевания аутизмом возрастал до 1,614 (95 % ДИ, 1.487-1.752) [44-46]. При приближении жилья к источникам выброса ртути экспоненциально увеличивается распространенность аутизма [47]. Распространенность аутизма коррелирует с содержанием ртути и свинца в атмосферном воздухе [48] и с концентрацией ртути в образцах рыбы в разных регионах ( $P < 0,001$ ) [49, 50]. Кроме того, наблюдалась значительная корреляция для данных о выбросах никеля в воздух и аутизмом (относительный риск = 1,71; 95 % ДИ 1.12-2.60). Следует отметить, что на основании приведенных исследований нельзя делать окончательные выводы о причинно-следственной связи, но они обеспечивают доказательство связи между аутизмом и концентрацией тяжелых металлов в окружающей среде, что делает актуальным дальнейшие эпидемиологические исследования для изучения возможной

роли тяжелых металлов при аутизме.

В недавнем обзоре [51] обобщена роль факторов окружающей среды на развитие аутизма. Изучены взаимосвязи между токсичными веществами и развитием аутизма по трем категориям: (А) токсичное воздействие при зачатии, гестации и раннем периоде детского возраста; (Б) исследование биомаркеров токсикантов; и (С) исследования по изучению потенциальной генетической восприимчивости к токсикантам. Большинство исследований (34/37; 92 %) показали наличие связи «воздействие экотоксикантов – аутизм». Большинство из этих исследований были ретроспективными при описании случаев выявленного аутизма. Анализировалось потенциальное воздействие пестицидов, фталатов, полихлорированных бифенилов (ПХБ), растворителей, воздушных поллютантов и тяжелых металлов. Установлено, что наиболее сильно влияют пестициды. Гестационное воздействие метилртути (повышенное потребление загрязненной рыбы, одно исследование) и экспозиция загрязняющими веществами с водой в детском возрасте (два исследования) не были связаны с расстройствами аутистического спектра.

Одно из последних исследований, в котором обследованы 192 пар близнецов, показало, что факторы окружающей среды, по оценкам, составляют 55 % риска развития аутизма по сравнению с 37 % для генетических факторов [52]

Воздействие токсичных веществ (ртуть, свинец, мышьяк, полихлорированные бифенилы (ПХБ) и толуол) могут быть причиной нарушения развития нервной системы [53]. Несовершенство токсикологической оценки в плане нейротоксических эффектов для большинства из них, в том числе многих, которые используются в больших количествах, приводит к тому, что риск развития психомоторного расстрой-

ства после воздействия конкретного токсиканта, вероятно, как правило, недооценивается, а не завышается [54]. Кроме того, индивидуальная изменчивость в генетической предрасположенности может повлиять на проявление воздействия токсических веществ и способствовать повышению уязвимости [55]. Например, в нескольких исследованиях показано, что у некоторых людей с расстройствами аутистического спектра выражен полиморфизм в генах, участвующих в детоксикации загрязнителей окружающей среды и более 100 таких генов могут способствовать реализации заболеваний аутистического спектра [56, 57].

Результаты обзора [36] показывают, что этиология заболеваний аутистического спектра может включать в себя, по крайней мере у детей, сложные взаимодействия между генетическими факторами и некоторыми токсическими веществами, которые могут действовать синергично или параллельно в критические периоды развития нервной системы, таким образом, увеличивая вероятность развития аутизма.

### Результаты собственных исследований

Начиная с 2005 года в токсикологической лаборатории УкрНИИ медицины транспорта (г. Одесса) ведётся учёт результатов микроэлементного анализа биосубстратов больных аутизмом детей, направляемых лечебными учреждениями. Всего было обследовано 24 ребёнка возрастом от 3 до 13 лет — 21 мальчик и 4 девочки.

Анализировались кровь (цельная

и плазма), моча и волосы на содержание цинка, меди, ртути (у всех пациентов), а также железа, марганца, хрома, кадмия и свинца (у части больных).

Количественное измерение содержания микроэлементов в биосубстратах осуществлялось атомно-эмиссионным методом с дуговой атомизацией на АЭС-спектрометре ЭМАС-200CCD.

Из данных таблицы и других полученных нами данных видно, что:

1. Уровни ртути во всех случаях лежали в пределах среднепопуляционной нормы для данного региона.
2. Уровни меди в плазме, цельной крови и моче не были повышены, в шести случаях отмечалось повышенное содержание меди в волосах; содержание цинка в большинстве случаев (в 18 из 24 случаев в крови, в 12 из 24 — в плазме и в 17 из 24 — в волосах) было понижено либо находилось на нижней границе нормы, а в моче, напротив, в половине случаев наблюдались повышенные уровни цинка.
3. Ни в одном из случаев не наблюдалось повышенных уровней кадмия или свинца.
4. Амплитуда распределения результатов измерения железа, марганца и хрома в цельной крови, моче и волосах была широкой и разнонаправленной. Если судить о среднеарифметических значениях, то хром в волосах содержится на уровнях, близких к нижней границе нормы (5 случаев из 16 — ниже нормы), в моче — на уровнях, близ-

Таблица 1

Результаты измерения содержания микроэлементов в биосубстратах детей с диагнозом «аутизм»

Химический элемент	Цельная кровь		Плазма крови		Моча		Волосы	
	Найдено, мг/л	Норма, мг/л	Найдено, мг/л	Норма, мг/л	Найдено, мг/л	Норма, мг/л	Найдено, мкг/г	Норма, мкг/г
Hg	0,00307 ± 0,00040	< 0,05 (0,025)	0,00234 ± 0,00036	< 0,04	0,00195 ± 0,00029	< 0,025 (0,010)	0,112 ± 0,026	< 0,7
Zn	1,153 ± 0,292	1,16-9,0	0,771 ± 0,163	0,7-1,5	0,376 ± 0,056	0,2-0,4	99,9 ± 24,2	120-230
Cu	1,03 ± 0,08	0,7-1,4	1,282 ± 0,115	0,8-1,9	0,0078 ± 0,0012	< 0,030	1,282 ± 0,115	8,0-20,0
Cd	0,00120 ± 0,00013	< 0,01	0,00059 ± 0,00012	< 0,001	0,0007 ± 0,0001	< 0,002	0,049 ± 0,013	< 0,4
Pb	0,035 ± 0,007	< 0,15	0,018 ± 0,005	< 0,1	0,011 ± 0,002	< 0,09	1,31 ± 0,42	< 8,0
Mn	0,067 ± 0,010	0,03-0,16	0,00034 ± 0,00009	< 0,001	0,0066 ± 0,0007	0,006-0,008	0,090 ± 0,023	0,3-3,0
Cr	0,0295 ± 0,0054	< 0,045	0,0242 ± 0,0067	< 0,14	0,635 ± 0,178	0,0001-0,0015	0,635 ± 0,178	0,5-1,5
Fe	677,3 ± 64,1	440-760	0,750 ± 0,117	0,5-1,2	0,405 ± 0,066	< 1,1	14,29 ± 3,08	10,0-25,0

Примечание: \* (значения норм даны по [58-62]; данные в колонке «Найдено» показаны в формате  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее арифметическое по выборке,  $m$  — средняя ошибка средней арифметической для  $P = 0,95$ )

ких к верхней границе (3 случая из 16 — выше нормы). По марганцу (в моче) и железу (в крови и волосах) наблюдаются случаи выхода за пределы как верхней, так и нижней границ нормы.

5. Для эссенциальных элементов (цинк, медь, железо, марганец) и хрома имеет место заметная положительная корреляция между содержаниями в крови и волосах (коэффициенты корреляции от 0,39 до 0,57). Это говорит о долговременном (хроническом) характере микроэлементного статуса организма. Взаимосвязь между уровнями металлов в крови и моче, как правило, не выражена; исключением является железо, где прослеживается отрицательная корреляция (коэффициент -0,38).

#### Выводы

Актуальными задачами на сегодняшний день являются следующие:

- разработка строгих классификационных критериев, позволяющих разграничить случаи заболеваний аутизмом от иных болезней, обусловленных задержкой развития или патологией психики;
- исследование механизмов инициации, развития и протекания аутизма (в первую очередь на молекулярном и клеточном уровне), а также связь между развитием болезни и факторами внешней среды — химическими, физическими и социальными.

Проведенное нами изучение микроэлементного состояния больных может быть полезно для решения второй из указанных задач. Представляется, что разрозненные данные, полученные нами и другими исследователями, целесообразно свести в единую базу данных и систематизировать для дальнейшей их обработки. Таким образом, решение актуальных задач требует проведения масштабных санитарно-эпидемиологических и статистических

исследований.

#### Литература (References)

1. World Health Organization F84. Pervasive developmental disorders // International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. — 10th
2. American Psychiatric Association. Diagnostic criteria for 299.00 Autistic Disorder // Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. — 4th, text revision (DSM-IV-TR). — 2000. — ISBN 0890420254
3. Filipek P.A. The screening and diagnosis of autistic spectrum disorders / Filipek P.A., Accardo P.J., Baranek G.T. [et al.] / J Autism Dev Disord — 1999. — Vol. 29 (6). — P. 439–484.
4. Baron-Cohen S. The hyper-systemizing, assortative mating theory of autism. / Baron-Cohen S. // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry — 2006. — Vol. 30 (5). — P. 865–872.
5. Happé F. Understanding assets and deficits in autism: why success is more interesting than failure. / Happé F. // Psychologist — 1999. — Vol. 12 (11). — P. 540–547.
6. Myers S.M Council on Children with Disabilities. Management of children with autism spectrum disorders / Myers S.M., Johnson C.P. // Pediatrics — 2007. — Vol. 120 (5). — P. 1162–1182.
7. Baird G. Diagnosis of autism. / Baird G, Cass H, Slonims V. // BMJ — 2003. — Vol. 327 (7413). — P. 488–493.
8. Caronna E.B. Autism spectrum disorders: clinical and research frontiers. / Caronna E.B., Milunsky J.M., Tager-Flusberg H. // Arch Dis Child — 2008. — Vol. 93 (6). P. 518–523.
9. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. / Fombonne E. // Pediatr Res.-2009. — Vol. 65(6). — P. 591–598.
10. Wing L. The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising? / Wing L., Potter D. // Ment Retard Dev Disabil Res Rev — 2002. — Vol. 8 (3). — P. 151–161.
11. CDC and HRSA issue report on changes in prevalence of parent-reported Autism Spectrum Disorder in school-aged children. *Media Advisory*. Centers for Disease Control and Prevention.
12. Szatmari P., Jones M.B. Genetic

- epidemiology of autism spectrum disorders // *Autism and Pervasive Developmental Disorders* / Volkmar FR. — 2nd. — Cambridge University Press, 2007. — P. 157–178.
13. Abrahams B.S. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. / Abrahams B.S., Geschwind D.H. // *Nat Rev Genet* — 2008. — Vol. 9 (5). — P. 341–355.
  14. Arndt T.L. The teratology of autism / Arndt T.L., Stodgell C.J., Rodier P.M. // *Int J Dev Neurosci* — 2005. — Vol. 23 (2–3). — P. 189–99.
  15. Szpir M. Tracing the origins of autism: a spectrum of new studies. / M. Szpir // *Environ Health Perspect* — 2006. — Vol. 114 (7). — P. A412–A418.
  16. Altevogt B.M. Autism and the environment: challenges and opportunities for research. / Altevogt B.M., Hanson S.L., Leshner A.I. // *Pediatrics* — 2008. — Vol. 121 (6). P. 1225–1229.
  17. Stephan D.A. Unraveling autism. / Stephan D.A. // *Am J Hum Genet* — 2008. — Vol. 82 (1). — P. 7–9.
  18. Cook E.H. Copy-number variations associated with neuropsychiatric conditions // Cook E.H., Scherer S.W. // *Nature* — 2008- Vol. 455 (7215). P. 919–923.
  19. Beaudet A.L. Autism: highly heritable but not inherited. / A.L. Beaudet // *Nat Med* — 2007. — Vol. 13 (5). — P. 534–536.
  20. Prenatal stress and risk for autism / Kinney D.K., Munir K.M., Crowley D.J. [et al] // *Neurosci Biobehav Rev* — 2008. — Vol. 32 (8). — P. 1519–1532.
  21. Rutter M. Incidence of autism spectrum disorders: changes over time and their meaning. / M. Rutter // *Acta Paediatr* — 2005. — Vol. 94 (1). — P. 2–15.
  22. Taylor L.E. Vaccines are not associated with autism: An evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies / Luke E. Taylor, Amy L. Swerdfeger, Guy D. Eslick/ *Vaccine* — 2014. — Vol. 32, Iss. 29. — P. 3623–3629
  23. Doja A. Immunizations and autism: a review of the literature. / A. Doja, W. Roberts // *Can J Neurol Sci* — 2006. — Vol. 33 (4). P. 341–346.
  24. Gerber J.S. Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. / J.S. Gerber, P.A. Offit // *Clin Infect Dis* — 2009. — Vol. 48 (4). — P. 456–461.
  25. Paul R. Parents ask: am I risking autism if I vaccinate my children? / Paul R. // *J Autism Dev Disord*. — 2009 — Vol. 39(6). — P. 962-963.
  26. Flaherty D.K. The Vaccine-autism Connection: A Public Health Crisis Caused by Unethical Medical Practices and Fraudulent Science. *Ann Pharmacother* — 2011. — Vol. 45 (10). — P. 1302–1304.
  27. The plasma zinc/serum copper ratio as a biomarker in children with autism spectrum disorders. / Faber S1, Zinn GM, Kern JC 2nd [et al] // *Biomarkers*. — 2009 — Vol. 14(3) — P. 171-180.
  28. Russo A.J. Analysis of Copper and Zinc Plasma Concentration and the Efficacy of Zinc Therapy in Individuals with Asperger's Syndrome, Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified (PDD-NOS) and Autism. / Russo AJ, Devito R. // *Biomark Insights*. — 2011. — Vol. 6. — P. 127-33.
  29. Russo AJ. Increased Copper in Individuals with Autism Normalizes Post Zinc Therapy More Efficiently in Individuals with Concurrent GI Disease / Russo AJ. // *Nutr Metab Insights*. — 2011. — Vol. 4. — P. 49-54.
  30. Plasma copper and zinc concentration in individuals with autism correlate with selected symptom severity. / Russo A.J., Bazin A.P., Bigega R. [et al] // *Nutr Metab Insights*. — 2012. — Vol. 5. — P. 41-47.
  31. Bjorklund G. The role of zinc and copper in autism spectrum disorders. / Bjorklund G. // *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. — 2013. — Vol. 73(2). — P. 225-236.
  32. Russo A.J. Decreased plasma myeloperoxidase associated with probiotic therapy in autistic children. / Russo AJ // *Clin Med Insights Pediatr*. — 2015 — Vol. 9. — P. 13-17.
  33. Russo A.J. Low serum myeloperoxidase in autistic children with gastrointestinal disease. / Russo AJ, Krigsman A, Jepson B. [et al.] // *Clin Exp Gastroenterol*. — 2009. — Vol. 2. — P. 85-94.
  34. Chromium, cadmium, and lead levels in urine of children with autism and typically developing controls. / Yorbik O., Kurt I., Haeimi A [et al.] // *Biol Trace Elem Res*. — 2010. — Vol. 135(1-3). — P. 10-15.
  35. Albizzati A, More L, Di Candia D, Sacconi M, Lenti C. Normal concentrations of

- heavy metals in autistic spectrum disorders. *Minerva Pediatr.* 2012;64:27–31. [PubMed]
36. Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S, Rubin RA, Quig D, Geis E, et al. Toxicological status of children with autism vs neurotypical children and the association with autism severity. *Biol Trace Elem Res.* 2013;151:171–180. [PubMed]
  37. Rahbar MH, Samms-Vaughan M, Loveland KA, Ardjomand-Hessabi M, Chen Z, Bressler J, et al. Seafood consumption and blood mercury concentrations in Jamaican children with and without autism spectrum disorders. *Neurotox Res.* 2013;23:22–38. [PMC free article] [PubMed]
  38. Stamova B, Green PG, Tian Y, Hertz-Picciotto I, Pessah IN, Hansen R, et al. Correlations between gene expression and mercury levels in blood of boys with and without autism. *Neurotox Res.* 2011;19:31–48. [PMC free article] [PubMed]
  39. Hertz-Picciotto I, Green PG, Delwiche L, Hansen R, Walker C, Pessah IN. Blood mercury concentrations in CHARGE Study children with and without autism. *Environ Health Perspect.* 2010;118:161–166. [PMC free article] [PubMed]
  40. Blaurock-Busch E, Amin OR, Rabah T. Heavy metals and trace elements in hair and urine of a sample of Arab children with autistic spectrum disorder. *Maedica (Buchar)* 2011;6:247–257. [PMC free article] [PubMed]
  41. Wright B, Pearce H, Allgar V, Miles J, Whitton C, Leon I, et al. A comparison of urinary mercury between children with autism spectrum disorders and control children. *PLoS One.* 2012;7:e29547. [PMC free article] [PubMed]
  42. Bradstreet JJ, Geier DA, Kartzinell JJ, Adams JB, Geier MR. A case-control study of mercury burden in children with autistic spectrum disorders. *J Amer Physicians Surg.* 2003;8:76–79.
  43. Soden SE, Lowry JA, Garrison CB, Wasserman GS. 24-hour provoked urine excretion test for heavy metals in children with autism and typically developing controls, a pilot study. *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45:476–481. [PubMed]
  44. Environmental mercury release, special education rates, and autism disorder: an ecological study of Texas /Palmer R.F., Blanchard S., Stein Z. [et al.] // *Health Place.* – 2006. — Vol. 12. – P. 203–209.
  45. Blanchard K.S. The value of ecologic studies: mercury concentration in ambient air and the risk of autism. / Blanchard K.S., Palmer R.F., Stein Z. // *Rev Environ Health.* – 2011. – Vol. 26 — P. 111–118.
  46. Bartell S.M. Administrative censoring in ecological analyses of autism and a Bayesian solution. / Bartell S.M., Lewandowski T.A.// *J Environ Public Health.* – 2011 -2011:202783. doi: 10.1155/2011/202783. Epub 2011 May 8.
  47. Palmer R.F. Proximity to point sources of environmental mercury release as a predictor of autism prevalence. /Palmer R.F., Blanchard S., Wood R. // *Health Place.* – 2009. — Vol. 15. – P.18–24.
  48. Analysis of autism prevalence and neurotoxins using combinatorial fusion and association rule mining. /Schweikert C., Li Y., Dayya D. [et al.] // *Ninth IEEE International Conference on Bioinformatics and Bioengineering.* 2009. pp. 400–404.
  49. Rury J. Links between environmental mercury, special education, and autism in Louisiana /Rury J. // 2008 thesis, Louisiana State University: Baton Rouge, LA, USA, 2006
  50. DeSoto M.C., Hitlan R.T. Fish consumption advisories and the surprising relationship to prevalence rate of developmental disability as reported by public schools. / DeSoto M.C., Hitlan R.T. // *J Environ Prot.* – 2012. — Vol.3. – P.1579–1589
  51. Rossignol D.A. Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review. / Rossignol D.A., Genuis S.J., Frye R.E. // *Transl Psychiatry.* — 2014 — Feb 11; 4:e360. doi: 10.1038/tp.2014.4.
  52. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. /Hallmayer J, Cleveland S, Torres A [et al.] // *Arch Gen Psychiatry.* – 2011. — Vol. 68. — P. 1095–1102
  53. Grandjean P. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. / Grandjean P., Landrigan P.J.// *Lancet.* – 2006. — Vol. 368. – P. 2167–2178.
  54. Grandjean P. Development neurotoxicity:



- implications of methylmercury research. /Grandjean P., Perez M. //Int J Environ Health. – 2008. — Vol. 2. – P. 417–428.
55. Mechanisms underlying Children's susceptibility to environmental toxicants. / Faustman E.M., Silbernagel S.M., Fenske RA. [et al.] // Environ Health Perspect. – 2000. — Vol. 108. – P.13–21.
56. Identifying environmental contributions to autism: provocative clues and false leads. / Lawler CP, Croen LA, Grether JK. [et al.] // J.Ment Retard Dev Disabil Res Rev. – 2004. — Vol. 10. — P.292–302.
57. Autism and environmental genomics. / Herbert M.R., Russo J.P., Yang S. [et al.] // Neurotoxicology. – 2006. — Vol. 27. — P.671–684.
58. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов I-IV групп: Справ. изд. / А.Л.Брандман, Г.А.-Гудзовский, Л.С.Дубейковская и др.; под ред. В.А.Филова и др. Л.: Химия, 1988. 512 с.
59. P.Hoet, Robert Lauwerys ИПС “Кодекс” “Металлы и металлоорганические соединения” — <http://base.safework.ru/iloenc?print&nd=857400276&spack=000LogLength%3D0%26LogNumDoc%3D857000499%26listid%3D010000000200%26listpos%3D0%26lsz%3D1%26nd%3D857000499%26nh%3D2%26>
60. Основные показатели физиологической нормы у человека: руководство для токсикологов / под ред. И.М.Трахтенберга. – Киев, ИД «Авиценна», 2001. 372 с.
61. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. –М.: Медицина, 2000. – 544 с. ISBN 5-225-04579-0.

### Резюме

#### ТОКСИЧНІ І ЕСЕНЦІАЛЬНІ МІКРОЕЛЕМЕНТИ В БІОСУБСТРАТАХ ДІТЕЙ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРУ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І ДАНІ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

*Пихтєєва О.Г., Большой Д.В.*

Останні десятиліття ознаменовані підвищенням актуальності проблеми захворювання на аутизм, що супроводжується сплеском інтересу до позначе-

ної тематики з боку лікарів і дослідників.

Численні наукові дослідження в цьому напрямку вимагають осмислення та систематизації. Цей огляд, не претендуючи на повноту, показує нові погляди на природу захворювання і досягнення в боротьбі з ним.

У роботі наводяться дані про мікроелементний статус хворих аутизмом (а саме рівні Hg, Zn, Cu, Cd, Pb, Mn, Cr, Fe в крові, плазмі, сечі та волоссі), отримані авторами статті.

**Ключові слова:** захворювання аутистичного спектру, мікроелементи в крові, сечі, волоссі, плазмі.

### Summary

#### TOXIC AND ESSENTIAL TRACE ELEMENTS IN BIOSUBSTRATES CHILDREN AT THE AUTISTIC SPECTRUM DISORDER: REVIEW OF LITERATURE AND OWN RESEARCH DATA

*Pykhtieieva E.G., Bolshoy D.V.*

Recent decades have seen an increase in the relevance of the problem of autism, which is accompanied by a surge of interest in the indicated category by doctors and researchers.

Numerous scientific studies in this area require reflection and systematization. This review does not claim to be complete, showing new perspectives on the nature of disease and advances in the fight against it.

The paper shows the microelement status autism (namely levels Hg, Zn, Cu, Cd, Pb, Mn, Cr, Fe in the blood plasma, urine and hair), obtained by the authors of the article.

**Key words:** autistic spectrum disease, trace elements in blood, urine, hair, plasma.

*Впервые поступила в редакцию 17.04.2015 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*