

# МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АБЕРРАНТНОЙ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2021.13.1.10  
УДК 616.89–008–053.2:612.822.56  
Поступила 28.08.2020 г.



**А.А. Анашкина**, к.б.н., старший преподаватель кафедры биохимии им. Г.Я. Городисской, старший научный сотрудник ЦНИЛ;

**Е.И. Ерлыкина**, д.б.н., профессор, зав. кафедрой биохимии им. Г.Я. Городисской

Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Н. Новгород, 603005

В обзоре проанализированы и систематизированы актуальные сведения о молекулярных механизмах развития расстройств аутистического спектра (РАС). Доказаны полиэтиологичность и многофакторность РАС. Осуществлена попытка совместного рассмотрения и систематизации современных гипотез патогенеза РАС на молекулярном уровне с позиции aberrantной пластичности головного мозга. Подробно рассмотрен механизм формирования глутаматной эксайтотоксичности, влияния на формирование РАС дисбаланса нейроактивных аминокислот и их производных, нейромедиаторов и гормонов. Проанализированы преимущества и недостатки предложенных гипотез с позиции доказательной медицины. Сделано заключение о ведущей роли глутаматной эксайтотоксичности как биохимического механизма aberrantной нейропластичности, сопровождающейся развитием окислительного стресса и митохондриальной дисфункцией. Прослежен механизм aberrantной нейропластичности в критические моменты развития нервной системы с учетом воздействия различных факторов внутренней и внешней среды. Рассмотрены новые подходы к поиску молекулярных маркеров РАС.

**Ключевые слова:** расстройства аутистического спектра; aberrantная нейропластичность; глутаматная эксайтотоксичность.

**Как цитировать:** Anashkina A.A., Erykina E.I. Molecular mechanisms of aberrant neuroplasticity in autism spectrum disorders (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2021; 13(1): 78–92, <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.1.10>

## English

## Molecular Mechanisms of Aberrant Neuroplasticity in Autism Spectrum Disorders (Review)

**A.A. Anashkina**, PhD, Senior Teacher, Department of Biochemistry named after G.Y. Gorodisskaya; Senior Researcher, Central Scientific Research Laboratory;

**E.I. Erykina**, DSc, Professor, Head of the Department of Biochemistry named after G.Y. Gorodisskaya

Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

This review presents the analysis and systematization of modern data on the molecular mechanisms of autism spectrum disorders (ASD) development. Polyetiology and the multifactorial nature of ASD have been proved. The attempt has been made to jointly review and systematize current hypotheses of ASD pathogenesis at the molecular level from the standpoint of aberrant brain plasticity. The mechanism of glutamate excitotoxicity formation, the effect of imbalance of neuroactive amino acids and their derivatives, neurotransmitters, and

**Для контактов:** Анашкина Анастасия Александровна, e-mail: [aanashkina@yandex.ru](mailto:aanashkina@yandex.ru)

hormones on the ASD formation have been considered in detail. The strengths and weaknesses of the proposed hypotheses have been analyzed from the standpoint of evidence-based medicine. The conclusion has been drawn on the leading role of glutamate excitotoxicity as a biochemical mechanism of aberrant neuroplasticity accompanied by oxidative stress and mitochondrial dysfunction. The mechanism of aberrant neuroplasticity has also been traced at the critical moments of the nervous system development taking into account the influence of various factors of the internal and external environment. New approaches to searching for ASD molecular markers have been considered.

**Key words:** autism spectrum disorders; aberrant neuroplasticity; glutamate excitotoxicity.

## Введение

Расстройства аутистического спектра (РАС) — сложная проблема современной психиатрии, неврологии и смежных наук, о которой много дискутируют [1]. Это связано с нозологической дифференциацией РАС, отсутствием надежных молекулярных маркеров, трудностями диагностики, с недостаточной изученностью этиологии и патогенеза [2–4].

В 80-е гг. XX в. аутизм считался относительно редким заболеванием. В последние десятилетия, однако, процент диагностирования РАС непрерывно растет [5–9]. Согласно современным эпидемиологическим исследованиям, частота выявления этих расстройств колеблется от 0,5 до 1% на 150 человек, что позволяет отнести их к распространенным неврологическим заболеваниям [10]. Причины такого роста активно обсуждаются во всем мире [11–21]. Изучение молекулярных механизмов развития РАС является ведущей стратегической задачей медицины, направленной на раннюю диагностику этой нозологической группы.

Понятие «аутистический спектр» было введено L. Wing в 80-е гг. XX в. Оно подразумевало континуум заболеваний, сопровождающихся нарушениями общения, социального взаимодействия, социального понимания и воображения. В настоящее время понятие включает генетически и клинически разнородные психические расстройства, объединенные таким признаком, как нарушенное социальное взаимодействие. Это группа гетерогенных комплексных нарушений развития нервной системы [22, 23].

В классификации Американской психиатрической ассоциации (DSM-5, 2013) в рубрике «Расстройства аутистического спектра» с шифром 299.00 (F84.00) [24] используется термин «спектр», поскольку проявления заболевания сильно варьируют в зависимости от степени и соотношения, возрастных рамок. В новой версии МКБ-11 РАС классифицируется как отдельная диагностическая единица. До настоящего времени дискутируется вопрос о сущности заболевания: что это — отдельный симптом, негативный синдром или болезнь, нозологическая форма [25].

Выделяют следующие основные симптомы аутизма [26, 27]:

- 1) снижение коммуникативных и социальных навыков, в том числе речевой коммуникации;
- 2) стереотипия в поведении и речи;
- 3) ограниченность, специфичность интересов.

Описанная триада симптомов может сопровождать-

ся слабым зрительным контактом, сенсорной дисфункцией и нарушением познавательной и двигательной функций различной степени [28], аутоагрессией [29]. Описаны и сопутствующие нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, сна, аутоиммунные патологии [30]. Причем степень выраженности симптомов может варьировать в широких пределах.

Расстройства аутистического спектра, как правило, диагностируются с 3–5 лет, возможно выявление в 1,5 года, в некоторых случаях — в 6–12 мес, симптомы сохраняются в подростковом и взрослом возрасте [31]. В современной медицине отсутствуют биологические маркеры РАС с высокой степенью чувствительности и специфичности. Диагноз ставится на основе поведенческих тестов и анамнеза [32, 33], поэтому частота слишком поздно поставленных диагнозов все еще остается высокой. Вместе с тем наиболее обоснованным лечением является коррективная терапия, причем программы раннего вмешательства более эффективны [34]. Они могут снижать дезадаптивность поведения и серьезность симптомов в детском возрасте, а также улучшать результаты терапии у взрослых пациентов с РАС [35, 36].

Механизм развития РАС весьма сложен, он включает, в частности, наследственность (64–91%) и генетическую предрасположенность. В литературе появляется все больше сообщений о новых генах-кандидатах [37, 38]. В последние годы выявлена существенная роль митохондрий и окислительного стресса, а также отдельных аминокислот в патогенезе аутизма. Именно последний аспект представляет собой наименее изученную и весьма перспективную область медицинской науки. С дальнейшим углубленным изучением нейробиологической концепции связаны большие надежды на решение проблемы диагностики и лечения РАС с позиций доказательной медицины.

**Цель настоящего обзора** — систематизация, суммирование и по возможности детальное описание основных гипотез развития РАС. Основная задача — выявление потенциальных мишеней, которые могут быть использованы для разработки новых способов диагностики, профилактики и лечения РАС.

## Системные подходы к изучению расстройств аутистического спектра

Патогенез аутистических расстройств в настоящее время до конца не ясен. Существует ряд теорий: генетические концепции, теории нарушения развития

головного мозга, связанные с действием перинатальных, а также нейрохимических, иммунных факторов и т.д.

### Генетические гипотезы

Долгие годы наследственные причины аутизма считались доминирующими [39]. Несмотря на то, что генетическая предрасположенность определяется только в 20% случаев [40], в 70–90% случаев предполагается генетически детерминированный характер заболевания с вовлечением различных генов [41–44]. P. Chiurazzi с соавт. [45] в метаанализе баз данных NCBI выявили, что не менее 2000 генов человека вовлечены в развитие РАС, причем более 150 из них расположены в X-хромосоме.

Известно, что риск повторения РАС у сибсов в 20 раз выше, чем в общей популяции. При исследовании близнецов было показано, что семейное накопление аутистических черт является следствием высокой наследуемости ( $h^2:0.8$ ). У пациентов выявлены изменения количества хромосом в отдельных клетках, нуклеотидные замены в структурных генах, нарушено число копий генов [46–49]. Установлено влияние возраста родителей на возникновение хромосомных aberrаций [50, 51].

Большинство генов, ассоциированных с РАС, определяют функционирование нервной системы и активность определенных белков, влияющих на воспроизведение генетической информации [52, 53]. A. Mahfouz с соавт. [54] в сетевом метаанализе транскриптома развивающегося мозга показали, что гены-кандидаты определяют функционирование белкового обмена и развитие митохондриальной дисфункции. В то же время в исследовании V. Álvarez-Iglesias с соавт. [40] статистических доказательств связи РАС с мутациями в митохондриальной РНК не найдено.

При изучении литературы, посвященной генетической компоненте аутизма, нами было выявлено два важных факта.

Во-первых, влияние этих мутаций начинается еще в процессе формирования нервной системы в пренатальном периоде, а также в раннем детском возрасте. Ряд мутаций сходятся на общем пути созревания нервной системы в нейрогенезе, развития аксонов и формирования синапсов [55], а эти процессы играют решающую роль в развитии нормальной нейропластичности [56].

Во-вторых, появляются первые попытки доказать наличие взаимосвязи между генетическими, экологическими факторами и эпигенетикой [57, 58]. По данным E. Nappo с соавт. [59], гипоксия вызывает метилирование ДНК при рождении. Ряд мутаций, в том числе редких, называют не прямо ответственными за развитие аутизма, а предрасполагающими [60]. Активация их негативного эффекта происходит под воздействием ряда факторов: гипоксии плода, кровотечения во время беременности, осложнений при

родах, влияет также возраст отца или матери [61, 62]. Характер питания матери, лекарственные средства, используемые в дородовом периоде [63, 64], наличие у нее сахарного диабета [65] и ожирения [66], воздействие факторов неблагоприятной окружающей среды повышают частоту мутаций [67]. В работах H. Yasuda, T. Tsutsui [68], A.V. Skalny с соавт. [69, 70], P.F. Saldanha Tschinkel с соавт. [71] показана связь между развитием РАС и токсическим влиянием некоторых металлов. Ряд исследователей [72, 73] провели изучение уровня ртути в плазме, эритроцитах, мозге, волосах и моче больных РАС и здоровых людей и установили, что нарушение процессов детоксикации и экскреции металла у больных приводило к его накоплению в тканях, стимуляции нейровоспаления и развитию заболевания. В других работах у пациентов с РАС были обнаружены отклонения в концентрациях хрома, магния и цинка в волосах и/или крови по сравнению с контрольной группой [74], особое значение придавалось дефициту цинка [75–77].

В исследованиях D. Colle с соавт. [78] установлено негативное воздействие пестицидов (Паракват и Манеб) на экспрессию основных генов, регулирующих клеточный цикл. Аналогичные результаты были получены для инсектицида Хлорпирифос [79]. Бисфенол А активирует экспрессию 15 генов, которые связывают с РАС [80].

К другим факторам относят пол (1:4, чаще мальчики), обменные и хромосомные болезни (синдром Дауна, фенилкетонурию, синдром Ретта).

Таким образом, по современным представлениям, РАС развивается при воздействии неблагоприятных экзо- и эндогенных факторов в критические периоды онтогенеза ЦНС, когда происходят структурные и функциональные качественные изменения, обеспечивающие становление более сложных функций.

Вместе с тем механизмы, через которые данные факторы осуществляют свое воздействие, пока изучены недостаточно. Многочисленные генетические исследования и предлагаемые диагностические критерии, к сожалению, очень часто не воспроизводимы и нуждаются в дальнейшем совершенствовании.

### Дизнейроонтогенетические гипотезы

Данное направление в изучении РАС связано с установленными нарушениями развития нервной системы на ранних онтогенетических этапах. В работах [81, 82] с использованием современных методов КТ-, МРТ-диагностики, гистологического исследования образцов нервной ткани были установлены аномалии развития головного мозга. Выявлено, что прежде всего у больных с РАС сокращался объем мозга и объем височной коры, происходило локальное расширение лобной коры, увеличивался объем боковых желудочков мозга, нарушалось созревание нейронов во фронтальной коре. Были описаны также морфологические изменения мозжечка, гипоплазия червя мозжечка и

ствола мозга, патология мозолистого тела, изменения перивентрикулярного белого вещества.

Распространение диффузных изменений в мозге приводит к нарушению межнейронных контактов, комиссуральных и ассоциативных связей. Например, было показано изменение функциональной согласованности церебромозжечковых цепей при РАС на фоне дисбаланса возбуждения/торможения (соотношение глутамат + глутамин/глутамат + ГАМК) [83, 84]. Все вышеописанные изменения вносят свой вклад в генез аутистических синдромов [85–87].

В исследованиях [88, 89] была установлена роль внешних факторов, которые провоцируют нарушения развития ЦНС не только на уровне генома, но и в процессе нейроонтогенеза. Эти факторы многочисленны: инфекция или постинфекционное состояние матери во время беременности, родовая травма, первичное нарушение обмена веществ, вакцинации, лекарственные препараты, промышленные токсины и другие.

### Нейрохимические гипотезы

Нейрохимические гипотезы преимущественно рассматривают генез РАС с двух сторон: в связи с нарушениями формирования нейротрансмиттерных систем (преимущественно глутаматергической) на фоне отклонений в обмене отдельных аминокислот, а также в связи с развитием окислительного стресса [90].

Анализ литературы выявил возникновение дисфункции медиаторных систем, связанных с обменом аминокислот и их производных (глутамат, глицин, ГАМК, серотонин, дофамин, норадреналин), принимающих участие в процессах синаптической пластичности [91].

**Роль обмена глутамат–глутамин–ГАМК при расстройствах аутистического спектра.** Глутамат (глутаминовая кислота) является одним из основных возбуждающих нейромедиаторов, отвечает за познание, память, поведение, движение и ощущение. Глутамат регулирует индукцию синапсов и их взаимосвязь с астроцитами, миграцию клеток, синаптическую пространственную организацию мозжечка, дифференцировку и апоптоз клеток.

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) отвечает за синаптическое торможение [92], участвуя таким образом в развитии мозга, познавательной деятельности, формировании внимания. Следовательно, ингибирование фермента синтеза ГАМК глутаматдекарбоксилазы ведет к повышению количества глутамата в нервной ткани, а его избыток приводит к чрезмерной стимуляции рецепторов глутамата и, как следствие, к нейрональной эксайтотоксичности [93]. При аутистических синдромах Каннера и Аспергера выявлено увеличение содержания глутамата и аспартата, оказывающих возбуждающее действие. Усилению эксайтотоксичности способствует глицин, который является коагонистом глутамата [94].

По данным H. Al-Otaish с соавт. [95], в плазме крови больных РАС отмечаются повышение концентрации

ГАМК на 80,65% ( $p=0,001$ ) и соотношения глутамат/глутамин на 56,98% ( $p=0,027$ ) по сравнению с контролем. Предшественником глутаминовой кислоты и ГАМК является глутамин, а аминирование глутамата служит способом защиты от эксайтотоксичности, способствуя нормальному развитию мозга. Повышение концентрации глутаминовой кислоты также возможно из-за нарушения ее обратного захвата астроцитами.

Важную роль играет не только концентрация глутамата, но и длительный дисбаланс в возбуждающих и тормозных механизмах ГАМК и глутамата [96, 97]. ГАМК вовлечена в патофизиологию расстройств аутистического спектра. Показаны [98] крайне высокие уровни ГАМК в плазме на фоне снижения ее уровня в головном мозге, кроме того, выявлено снижение активности рецепторов ГАМК в гиппокампе, неокортексе и мозжечке, появление в крови субъединиц ГАМК-рецептора. Обратная ситуация наблюдается при ингибировании фермента глутаматдекарбоксилазы. На модели животных установлено [96], что ингибирование ГАМК-ергической системы ведет к увеличению нейрональной активации (абберантная активация), вызывая нарушение познавательной способности. Еще в одном эксперименте на модельных животных [29] показано снижение концентрации ГАМК в крови.

Соотношения перечисленных метаболитов в крови предлагаются в качестве биохимических маркеров РАС [99].

**Серотонин** (производное триптофана) в нервной системе отвечает за клеточную пролиферацию и дифференциацию; миграцию; апоптоз; синаптогенез; созревание префронтального кортекса, отделов лимбической системы, мозолистого тела; регуляцию эмоций, настроения, памяти и обучения. В работе C.L. Muller с соавт. [99] отмечается снижение уровня серотонина у модельных животных на 22,48% по сравнению с контролем, а также повышение связанного с тромбоцитами серотонина. Высокий уровень его в крови (гиперсеротонинемия) был предложен авторами в качестве биологического маркера РАС. Ими также была показана взаимосвязь между уровнем серотонина и интенсивностью таких симптомов, как стереотипия в поведении и речи, крайняя ограниченность интересов. Предлагается использование этого биогенного амина в качестве мишеней для таргетной медикаментозной терапии.

В исследованиях [100, 101] также показана слишком высокая эффективность транспортера обратного захвата серотонина (СЕРТ) при аутизме, эта аномалия наследуется генетически.

**Катехоламины** (производные тирозина) в нервной системе являются нейротрофическими факторами, нейромедиаторами, модуляторами нервной и гуморальной регуляции. В частности, дофамин отвечает за внимание, эмоциональное вознаграждение, сенсорные и моторные функции, коммуникативные навыки, которые нарушены при аутизме [102]. Предполагается, что риск развития аутизма увеличивается при нарушении гомеостаза дофамина в целом в результате



дисбаланса распределения дофаминовых рецепторов в базальных ганглиях и префронтальной коре — отделах мозга, вовлеченных в функцию познания [103]. Так, мутация в гене белка — обратного транспортера дофамина — является одной из причин развития аутизма. Другой причиной может служить низкая активность фермента дофамин-β-гидроксилазы, катализирующего образование норадреналина из дофамина. Фермент контролируется единственным геном *DβH*. Низкая активность этого гена в пренатальном периоде создает условия для развития аутизма [98]. Это связано с тем, что норадреналиновая система влияет на внимание, запоминание, мобилизацию интеллектуальной и эмоциональной деятельности, мотивированное поведение, образное мышление [104].

**Роль других аминокислот, нейромедиаторов и гормонов в патогенезе расстройств аутистического спектра.** Следует признать очевидность участия отдельных аминокислот и биогенных аминов в развитии РАС. В поддержании баланса между тормозной и возбуждающими системами, регулирующими нейропластичность, также отмечено участие таурина (тормозной нейромедиатор), аргинина (донор оксида азота), метионина (образование холина) [95].

Т.А. Строганова с соавт. [105] предполагают, что недостаточность холинергической трансмиссии может являться причиной нарушения внимания у людей с РАС на протяжении всей жизни, так как холинергическая система играет важную роль в реализации данной функции. В качестве причин дефицита nACh-рецепторов авторы называют как снижение экспрессии генов, кодирующих холинергические рецепторы, так и посттранскрипционные причины. Кроме того, они предполагают, что аномалии нейрорексина-1 (*neurex1n-1*) приводят к неправильному позиционированию nACh-рецепторов в постсинаптической мембране.

Х. Wang с соавт. [106] предложили использовать агонист холинергических рецепторов в качестве модулятора дефицита социального и повторяющегося поведения, получив результаты на животной модели РАС.

Среди факторов, принимающих участие в развитии РАС, рассматривают окситоцин и вазопрессин — гормоны, которые секретируются в гипоталамусе и хранятся в задней доле гипофиза. Интерес к ним не случаен. Окситоцин является важным модулятором человеческого ассоциативного поведения, включая социальные навыки, парные связи, родительскую привязанность и дружбу, формирование доверия [107]. Окситоцин участвует в регуляции повторяющегося и аффилиативного поведения, что является ключевым в развитии аутизма, поэтому исследователи придают ему большое значение. В работе [108] продемонстрировано снижение уровня окситоцина в крови, и это коррелирует с метилированием в промоторной области гена рецептора окситоцина (*OXTTR*) у лиц с диагнозом РАС. Данная эпигенетическая модификация может способствовать формированию аутичных социальных и поведенческих фенотипов.

Предполагается, что дисфункция дофаминергической-окситоцинергической систем приводит к отсутствию стремления к наградам у пациентов с РАС, поэтому система вознаграждения в процессе лечения может быть неэффективна [109].

D.S. Carson с соавт. [110] предлагают использовать в качестве биомаркера нарушений социального взаимодействия при РАС уровень другого гормона — вазопрессина — в крови, а нарушение сигнализации вазопрессина, особенно у мужчин, — в качестве фактора риска развития РАС. G. Rutigliano и соавт. [111] пришли к выводу, что препараты вазопрессина могут быть перспективными для повышения коммуникабельности, однако они отметили противоречивость данных в различных исследованиях о роли вазопрессина в развитии РАС.

**Глутаматная эксайтотоксичность.** Описывая нейрохимические механизмы развития РАС, следует выделить в качестве одной из первопричин глутаматную эксайтотоксичность [83].

Избыточное количество глутамата, аспартата и других возбуждающих нейромедиаторов приводит к чрезмерному возбуждению ионотропной глутаматергии за счет рецепторов NMDA (N-метил-D-аспартата) и AMPA (α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты), что ведет к повышению концентрации кальция в цитозоле. Ионы кальция активируют индуцибельную изоформу NO-синтазы, повышая концентрацию оксида азота, который в свою очередь активирует фосфорилирование протеинкиназы C и фосфолипазы A2.

Последовательность этих событий ведет к усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ). Свободные радикалы могут ингибировать окислительное фосфорилирование, снижая выработку АТФ в митохондриях и запуская каскад апоптоза. Продукты ПОЛ, такие как 4-гидроксиноненал (4-HNE), могут взаимодействовать с синаптическими белками и нарушать транспорт глюкозы и глутамата, что повышает чувствительность нервных клеток к эксайтотоксичности [112].

Дисбаланс возбуждения и торможения на клеточном уровне приводит к появлению новых свойств в сети нейронов. По мнению A.R. Levin, C.A. Nelson [97], данные свойства учитывают более полный генетический и клеточный фон, чем результаты на уровне отдельных генов либо клеток, и способны быть диагностическими биомаркерами.

Примечательно, что мозг ребенка более уязвим к эксайтотоксическим эффектам, так как развивающаяся нервная система содержит больше синаптических рецепторов глутамата, чем при рождении, и их количество уменьшается с возрастом [93]. Поэтому глутаматная эксайтотоксичность играет важную роль в развитии РАС с точки зрения многих исследователей.

### Митохондриальная дисфункция и окислительный стресс

Актуальность гипотезы подтверждается тем фактом, что митохондриальная дисфункция и окислитель-

ный стресс как звенья патогенеза могут повлиять на социальные и когнитивные нарушения при аутизме [113, 114]. У пациентов с РАС выявлено снижение активности комплексов ферментов дыхательной цепи, других ферментов энергетического обмена — креатинфосфокиназы, пируватдегидрогеназы [115]. Это связывают с низкой экспрессией в мозге, особенно в мозжечке, лобной и височной коре. Как следствие митохондриальной дисфункции повышаются уровни лактата [116], пирувата, аланина и аммиака. А. El-Ansary с соавт. [30] предложили в качестве дополнительных маркеров РАС-ассоциированной дисфункции использовать соотношений разных показателей обмена в митохондриях. Согласно исследованию этой группы ученых, соотношения показателей, характеризующих эффективность работы дыхательной цепи, активность апоптотических и антиоксидантных процессов, таких как НАДН-дегидрогеназы/каспазы-7, GSH/GST и НАДН-дегидрогеназы/коэнзима Q10, были наиболее выражены у пациентов с РАС по сравнению с контрольной группой.

В то же время в этих областях мозга установлены аномально высокие концентрации перекисей липидов, что свидетельствует об индукции окислительного стресса [112].

У пациентов с аутизмом, а также на животных моделях в эксперименте [117] отмечаются увеличение количества активных форм кислорода (АФК), активация ПОЛ и накопление его продуктов. При этом активность антиоксидантных систем (глутатиона, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, коэнзима Q [118]) снижена. Показана позитивная корреляция между увеличением количества АФК и снижением антиоксидантной активности с тяжестью аутизма, возможно, из-за активации апоптоза клеток и аберрантного синаптогенеза [119]. Активация свободнорадикальных процессов меняет активность не только ферментов энергетического обмена. Так, снижение активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы увеличивает чувствительность глутаматного рецептора, что в свою очередь приводит к деполяризации и повышенной возбудимости нервной системы в областях, связанных с двигательной активностью, и способствует выходу кальция. Перечисленные процессы являются частью глутаматной эксайтотоксичности, в свою очередь нейровоспаление, окислительный стресс, а также глутаматная эксайтотоксичность являются звеньями одной сигнальной цепи, связанной с РАС. В качестве причины дисфункции также выделяют гипоперфузию, степень которой коррелирует с тяжестью аутизма. F. Chauhan с соавт. [112] предположили, что причиной гипоперфузии служит сосудистое воспаление.

Для корректировки митохондриальной дисфункции и окислительного стресса некоторые авторы предлагают различные варианты добавок к питанию, в том числе антиоксиданты (коэнзим Q, мелатонин, 5-аминолевулиновая кислота) [119, 120]. Для актива-

ции холинергической системы рекомендуют использовать холин [7], для нормального роста и развития мозга необходимо адекватное пренатальное и постнатальное поступление различных полиненасыщенных жирных кислот (особенно докозагексаеновой и  $\omega$ -3). Витамин  $\text{B}_{12}$  обычно сопутствует дефициту фолата, что обуславливает появление неврологических нарушений и врожденных дефектов [108]. Дефицит  $\text{B}_{12}$  также обратно пропорционален уровню гомоцистеина, который является известным модулятором липидного обмена [91]. Повышенная уязвимость к окислительному стрессу может нарушить метаболизм витамина D, а также других производных холестерина [121]. В работе [122] исследуется роль мутации гена рецептора витамина D. Дефицит этого витамина ведет к увеличению размеров и изменению формы головного мозга, а также повышает вероятность развития аутоиммунных процессов. У пациентов с РАС в детском возрасте часто диагностируют пониженный уровень витамина  $\text{D}_3$ , поэтому его дополнительный прием также рекомендуют в качестве способа лечения и предупреждения развития РАС [123].

Мелатонин (производное триптофана) функционирует как донор электронов, восстанавливая электрофильные радикалы. Существуют экспериментальные доказательства того, что он действует в качестве косвенного антиоксиданта, стимулируя антиоксидантные ферменты. Несколько исследований показали, что мелатонин снижает хроническое и острое воспаление, количество NO и уровень малонового диальдегида [124].

Таким образом, окислительный стресс и митохондриальная дисфункция занимают промежуточное положение между рядом факторов внешней среды, глутаматной эксайтотоксичностью и нейровоспалением в патохимии РАС.

## Иммунная гипотеза

Иммунная гипотеза предполагает [125–127] вероятность аутоиммунной реакции (высокий уровень аутоантител к нейроантигенам), что способствует нарушению развития нервной системы. С другой стороны, высокий титр аутоантител является следствием активации врожденного иммунитета. Острота состояния пациента коррелирует с повышенным уровнем острофазных белков — маркеров РАС. Кроме того, снижение количества и активности NK-клеток способствует снижению сопротивляемости детей с аутистическими расстройствами вирусным инфекциям, в особенности нейротропным, что может заключать в себе существенную опасность для развития нервной системы в определенные критические периоды. Это доказывается наличием специфичных к мозгу аутоиммунных антител у некоторых детей с аутизмом, а также увеличением частоты аутоиммунных заболеваний в семьях с аутизмом [128].

Дополнительные исследования [129] показали снижение количества клеток Пуркинье из-за активации микроглии и дальнейшего нейровоспаления, вызывающего оксидативный стресс, причинами которого могут быть возникающая разбалансированность соотношения глутаматергической и ГАМК-ергической трансмиссии, а также развитие эксайтотоксичности. Вместе с тем в работах [129, 130] отмечается повышение в крови, головном мозге, спинномозговой жидкости концентрации воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Он является одним из цитокинов, синтезирующихся в результате взаимодействия между клетками иммунной системы и ЦНС. Повышенные уровни TNF- $\alpha$  в сыворотке также соотносят с сывороточными уровнями адипокинов, такими как висфатин и резистин. Зарегистрированы повышения в крови и спинномозговой жидкости уровня IFN- $\gamma$ , интерлейкинов (IL-6, -8 и -12 [103]; IL-17, -1, -1 $\beta$ , -5, -8, -12, -13, -23 [131, 132]) у лиц с заболеваниями аутистического спектра. Особо важную роль в образовании антител отводят IL-17A, связанному с индукцией синтеза нейтрофильных рекрутинговых хемокинов. Кроме того, остеопонтин, который обнаружили у детей с аутизмом, индуцирует синтез Th17 клетками миелоидного антиген-специфического IL-17 через специфические рецепторы остеопонтина (интегрин- $\beta$ 3-рецепторы) на Т-клетках [131, 132].

IL-6 является нейропозитивным цитокином, оказывающим влияние на нейронную пролиферацию, образование синапсов, дифференциацию и миграцию. Предполагается, что от материнского IL-6 зависит активация иммунной системы, которая может быть связана с развитием РАС у ребенка. Кроме того, IL-6 играет критическую роль в развитии и модулировании аутистического поведения через нарушения в формировании нейронной сети [107].

Недавнее исследование [130] выявило роль гестационной материнской инфекции и врожденных иммунных ответов на инфекцию в патогенезе по крайней мере некоторых случаев РАС.

В исследовании V. Врун с соавт. [8] показано, что в целом цитокиновый профиль у больных с РАС не отличается от такового в контрольной группе. Однако авторы отмечают различия в подгруппах РАС (IL-8 и IL-10), что дополнительно иллюстрирует гетерогенность данной группы патологий. Мультиплексный анализ цитокинов также предлагается использовать в качестве биомаркера РАС [132].

В последние годы изучаются нарушения эндоканнабиноидного сигнального пути в формировании нейровоспаления [133].

Рост интереса к роли хронического воспаления при неврологических нарушениях связан с тем, что при воспалении происходят генерализованные изменения окислительного/антиоксидантного статуса, а также иммунной, эндокринной систем и нейромедиаторной трансмиссии в мозге [134]. Нарушения иммун-

ной системы могут стать новой мишенью в лечении аутизма [135].

### Опиоидная гипотеза

Возникновение этой теории, которая получила название экзорфиновой гипотезы аутизма, связано с открытием казоморфинов (продуктов гидролиза казеина молока), глиадо- и глютенорморфинов (продуктов гидролиза белков злаковых культур), являющихся опиоидными пептидами пищевого происхождения. В основу гипотезы легли данные о взаимосвязи аутизма с нарушением проницаемости кишечного барьера, а также снижением активности протеолитических ферментов, расщепляющих белки и пептиды. Результатом таких нарушений является повышенный уровень в крови нерасщепленных пептидов — казо-, глиадо- и глютенорморфинов. Образующиеся экзорфины с током крови проникают в головной мозг, где оказывают воздействие на опиоидную и связанные с ней другие нейрохимические системы, что приводит к развитию симптоматики аутистического спектра [136, 137]. Кроме того, предполагается, что непереносимость глютена и казеина действует как пусковой механизм воспалений и тем самым способствует развитию РАС [138].

### Гипотеза нарушения локальной трансляции, роль сигнального пути mTOR

Считается, что синаптическая пластичность осуществляется за счет изменения биосинтеза белка. Так, синдром Фелан–МакДермид связывают с потерей функциональности гена *Shank3*. Некоторые РАС могут быть связаны с дисфункциями нейролигинов и нейрексинов. Синдром Ангельмана (синдром «счастливых куклы») связывают с избытком белков-мишеней, в частности белка Arc, в постсинаптическом пространстве. Его функция — интернализация АМРА-подтипа рецепторов глутамата [102].

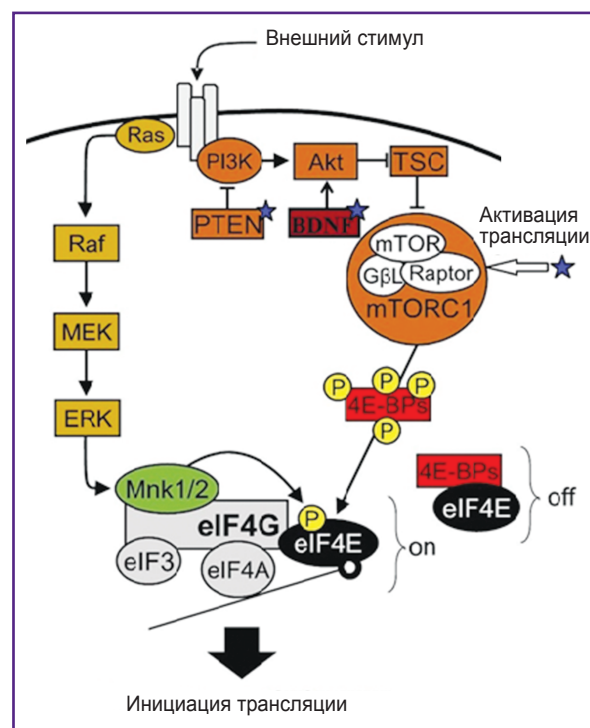
Высказывается точка зрения о роли микроРНК в формировании aberrантной нейропластичности в связи с тем, что микроРНК способна ингибировать синтез белка путем репрессии транскрипции или дестабилизации и разрушения мРНК. Авторами также отмечается необходимость дальнейших исследований в данном направлении [139].

Локальная трансляция регулируется очень тонко, центральную роль в регуляции инициации играет сигнальный путь mTOR (mammalian/mechanistic target of rapamycin), который интегрирует множество внутриклеточных и экстраклеточных сигналов, включая факторы роста, нутриенты, стресс, инфекции, а также вовлечен в формирование памяти и долговременной синаптической пластичности. Нарушения отдельных звеньев данного пути ведут к развитию заболеваний аутистического спектра [140, 141]. Нарушения ингибирования mTOR также могут при-



**Рис. 1. Роль пути mTOR в регуляции трансляции и факторы, влияющие на него (по Amorim с соавт. [141] в авторской модификации):**

Ras — малые ГТФазы; Raf — протоонкогенная серин-треониновая протеинкиназа; BDNF — нейротрофический фактор мозга; 4E-BPs — eIF4E-связывающие протеины; Akt — протеинкиназа В (PKB); eIF3 — эукариотический фактор инициирования трансляции 3; eIF4A — эукариотический фактор инициирования трансляции 4A; eIF4E — эукариотический фактор инициирования трансляции 4E; eIF4G — эукариотический фактор инициирования трансляции 4G; ERK — киназа, регулируемая внеклеточным сигналом, также известная как митоген-активирующая протеинкиназа (MAPK); GβL — белок, похожий на β-субъединицу G-белка; MEK — киназа митогенактивирующей протеинкиназы; Mnk1/2 — серин-треонинкиназа 1/2 митоген-активирующего белка (MAP); mTOR — мишень рапамицина у млекопитающих; mTORC1 — комплекс 1 mTOR; off — репрессия трансляции; on — активация трансляции; P — фосфорилирование сайта; PI3K — фосфоинозитид 3-киназа; PTEN — фосфатаза, продукт гена *PTEN*; RAPTOR — белок-регулятор, ассоциированный с mTOR; TSC — белок туберозного склероза; звездочками указаны места возможных нарушений, способствующих развитию PAC в результате избыточной активации mTOR



водить к развитию PAC: например, пути PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10), так как PTEN (липидная фосфатаза) — негативный регулятор сигнального пути mTOR, участвует в нейропластичности [142].

Синдром ломкой X-хромосомы связан с гиперактивацией mTOR. После применения mTOR-ингибиторов (эверолимус и сиролимус, рапамицин) на моделях мутантных мышей с повышенной активацией mTOR наблюдалось улучшение состояния животных [143]. Примечательно, что даже у взрослых модельных мышей лечение рапамицином приводило к восстановлению длительной потенции, а также наблюдалось улучшение поведения и обучаемости, что иллюстрирует обратимость поведенческих нарушений при аутизме [144] (рис. 1).

Интересен тот факт, что низкие уровни активности mTOR связывают с синдромом Ретта [140]. Белок BDNF (нейротрофический фактор мозга) связывается с рецептором тирозинкиназы В (TrkB) и активирует целый ряд внутриклеточных сигнальных путей, включая mTOR. Считается, что снижение уровня белка и мРНК BDNF вносит основной вклад в патофизиологию синдрома Ретта. Данный белок изучается и при других PAC [145].

М. Armeanu и соавт. [146] отмечают, что BDNF активно участвует в нейропластичности и нормальном развитии нервной системы. Однако многочисленные предыдущие исследования его концентрации в плазме и сыворотке показывают противоречивые результаты у индивидуумов с аутизмом. Метаанализ доступных данных свидетельствует о повышенном уровне

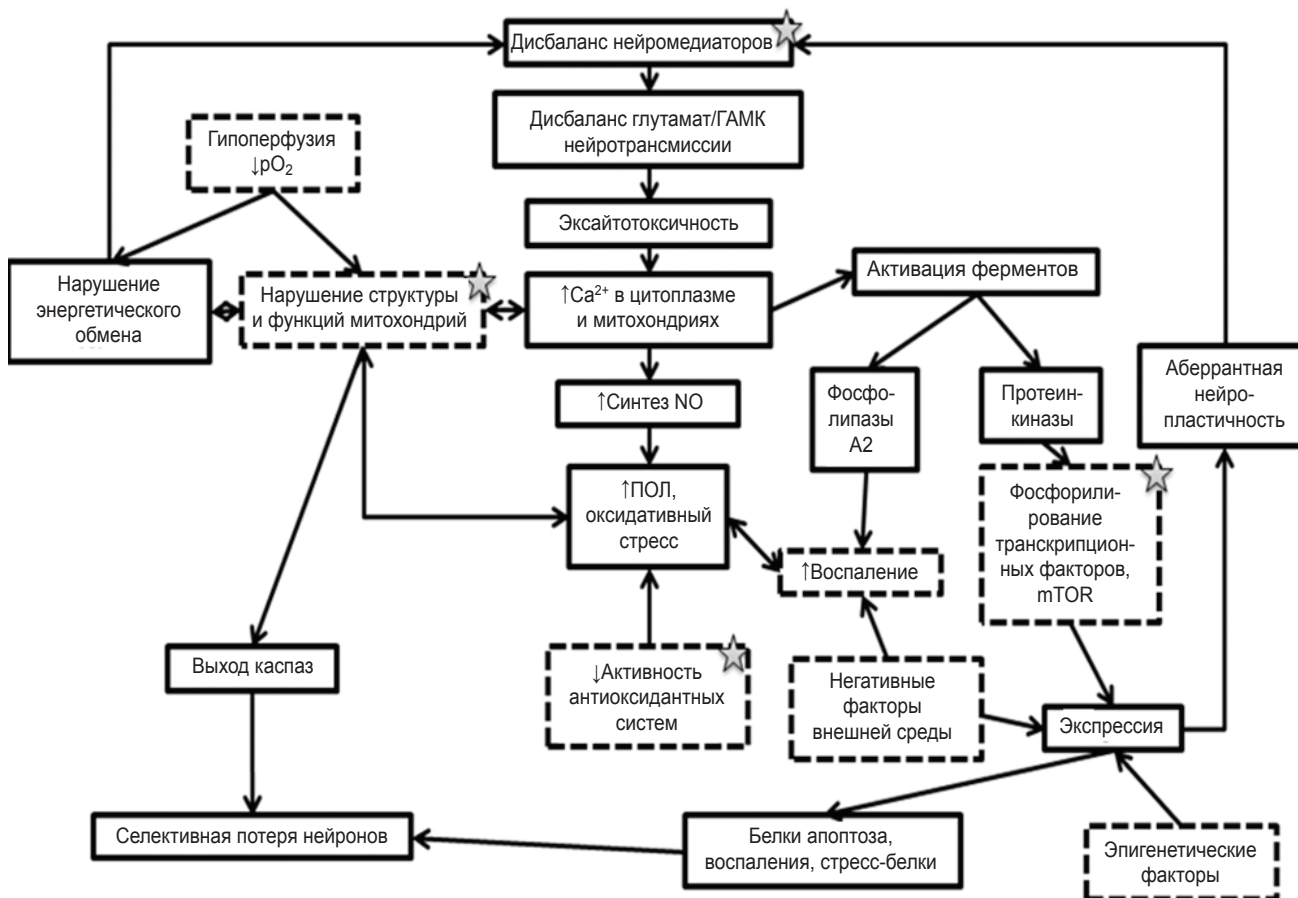
BDNF в крови пациентов с аутизмом, в отличие от шизофрении или биполярного расстройства. Авторы объясняют полученные данные активированием синтеза белка в синапсах при аутизме.

## Заключение

Проведенный анализ современных источников литературы по механизмам развития расстройств аутистического спектра доказывает полиэтиологичность, сложность и многофакторность этой группы заболеваний, связанных с нарушением развития и функций головного мозга. Большинство исследователей на сегодняшний день убеждены, что аутизм является генетически детерминированным заболеванием. Однако не у каждого индивидуума, имеющего гены-кандидаты, развивается расстройство аутистического спектра, а если развивается, то может быть различной степени тяжести. Эпигенетические факторы и факторы внешней среды способны различными путями активировать развитие нервной системы по аутистическому типу. Причем эти факторы должны воздействовать на ранних этапах формирования нервной системы — в пренатальном и раннем постнатальном периодах, т.е. фактически речь идет об aberrантной нейропластичности в критические моменты развития нервной системы. Однако механизмы влияния тех или иных факторов на развитие aberrантной нейропластичности при расстройствах аутистического спектра нуждаются в дальнейшем изучении и уточнении.

В 2013 г. М.М. Essa с соавт. показали [93], что эксайтотоксичность и окислительный стресс являются





**Рис. 2. Участие глутаматной эксайтотоксичности в различных механизмах формирования PAC**

Звездочками отмечены факторы, которые могут активироваться по генетическим причинам; пунктиром — предполагаемые исходные причины PAC

патологическими событиями, которые модулируют взаимодействие между генетическими, экологическими и иммунологическими факторами риска аутизма. Огромное множество исследуемых механизмов патогенеза расстройств аутистического спектра в большинстве своем так или иначе связаны с эксайтотоксичностью и нарушением редокс-баланса клетки с активацией реакций окислительного стресса. Однако вопрос о том, первична ли причина, вызывающая эксайтотоксичность и окислительный стресс (например, нейровоспаление), или, наоборот, окислительный стресс и эксайтотоксичность обеспечивают возникновение условий для развития расстройств аутистического спектра, решается исследователями по-разному. Единой картины в данном направлении пока не сформировано, что, безусловно, требует особого внимания к этому вопросу. Стоит отметить, что механизм развития эксайтотоксичности — неотъемлемая часть молекулярного механизма аберрантной нейропластичности (рис. 2).

В связи с этим в качестве диагностических критериев рассматривают возможность применения глутамата, ГАМК, окситоцина, серотонина, дофамина; комбинации IL-6 и серотонина, соотношения различ-

ных интерлейкинов; активность ферментов электро-транспортной цепи митохондрий и т.д., что означает отсутствие на сегодняшний день единого биосенсора, который был бы высокоселективным и чувствительным при расстройствах аутистического спектра. Это чрезвычайно важно, так как медицинская реабилитация должна начинаться на самых ранних этапах формирования аутистических расстройств. Необходимы также дополнительные исследования, метаанализ доступных данных с помощью специализированных баз данных («сухая биохимия») для формирования единой картины природы расстройств аутистического спектра. Их высокая распространенность требует активизации деятельности исследователей в данном направлении. Это поможет в разработке более эффективной терапевтической стратегии восстановления физиологического гомеостаза больных, а также в создании единых общепризнанных критериев диагностики в рамках доказательной медицины.

**Финансирование исследования и конфликт интересов.** Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

## Литература/References

- Hrabovska S.V., Salyha Y.T. Animal models of autism spectrum disorders and behavioral techniques of their examination. *Neurophysiology* 2016; 48(5): 380–388, <https://doi.org/10.1007/s11062-017-9613-2>.
- Симашкова Н.В., Ключник Т.П., Коваль-Зайцев А.А., Якупова Л.П. Клинико-биологические подходы к диагностике детского аутизма и детской шизофрении. *Аутизм и нарушения развития* 2016; 14(4): 51–67, <https://doi.org/10.17759/autdd.2016140408>.  
Simashkova N.V., Klyushnik T.P., Koval'-Zaytsev A.A., Yakupova L.P. Clinical and biological approaches to the diagnosis of childhood autism and childhood schizophrenia. *Autizm i narusheniya razvitiya* 2016; 14(4): 51–67, <https://doi.org/10.17759/autdd.2016140408>.
- Yekoyan K.G., Grigoryan A., Fereshetyan K., Yeremyan D. Advances in understanding the pathophysiology of autism spectrum disorders. *Behav Brain Res* 2017; 331: 92–101, <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.04.038>.
- Sharma S.R., Gonda X., Tarazi F.I. Autism spectrum disorder: classification, diagnosis and therapy. *Pharmacol Ther* 2018; 190: 91–104, <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.007>.
- Wang K., Li N., Xu M., Huang M., Huang F. Glyoxalase 1 inhibitor alleviates autism-like phenotype in a prenatal valproic acid-induced mouse model. *ACS Chem Neurosci* 2020; 11(22): 3786–3792, <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00482>.
- Трифонова Е.А., Хлебодарова Т.М., Груntenко Н.Е. Аутизм как проявление нарушения молекулярных механизмов регуляции развития и функций синапсов. *Вавиловский журнал генетики и селекции* 2016; 20: 959–967, <https://doi.org/10.18699/vj16.217>.  
Trifonova E.A., Khlebodarova T.M., Gruntenko N.E. Molecular mechanisms of autism as a form of synaptic dysfunction. *Vavilovskij zurnal genetiki i selekcii* 2016; 20: 959–967, <https://doi.org/10.18699/vj16.217>.
- Almeida L.E.F., Wang L., Khaibullina A., Quezado Z.M.N. Nicotinic cholinergic system alterations and nitrous oxide exposure in a mouse model: a hypothesis for the pathobiology of autism spectrum disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2017; 234(2): 317–318, <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4457-9>.
- Bryn V., Aass H.C.D., Skjeldal O.H., Isaksen J., Saugstad O.D., Ormstad H. Cytokine profile in autism spectrum disorders in children. *J Mol Neurosci* 2017; 61(1): 1–7, <https://doi.org/10.1007/s12031-016-0847-z>.
- Liang S., Wang X., Zou M.Y., Wang H., Zhou X., Sun C.H., Xia W., Wu L.J., Fujisawa T.X., Tomoda A. Family-based association study of ZNF533, DOCK4 and IMMP2L gene polymorphisms linked to autism in a northeastern Chinese Han population. *J Zhejiang Univ Sci B* 2014; 15(3): 264–271, <https://doi.org/10.1631/jzus.b1300133>.
- Data & statistics on autism spectrum disorder*. CDC — Centers for Disease Control and Prevention; 2018; URL: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>.
- Durkin M.S., Elsabbagh M., Barbaro J., Gladstone M., Happe F., Hoekstra R.A., Lee L.C., Rattazzi A., Stapel-Wax J., Stone W.L., Tager-Flusberg H., Thurm A., Tomlinson M., Shih A. Autism screening and diagnosis in low resource settings: challenges and opportunities to enhance research and services worldwide. *Autism Res* 2015; 8(5): 473–476, <https://doi.org/10.1002/aur.1575>.
- Cohen S., Conduit R., Lockley S.W., Rajaratnam S.M.W., Cornish K.M. The relationship between sleep and behavior in autism spectrum disorder (ASD): a review. *J Neurodev Disord* 2014; 6(1): 44, <https://doi.org/10.1186/1866-1955-6-44>.
- Constantin L. The role of microRNAs in cerebellar development and autism spectrum disorder during embryogenesis. *Mol Neurobiol* 2017; 54: 6944–6959, <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0220-9>.
- Dufault R., Lukiw W.J., Crider R., Schnoll R., Wallinga D., Deth R. A macroepigenetic approach to identify factors responsible for the autism epidemic in the United States. *Clin Epigenetics* 2012; 4(1): 6, <https://doi.org/10.1186/1868-7083-4-6>.
- Piras I.S., Haapanen L., Napolioni V., Sacco R., Van de Water J., Persico A.M. Anti-brain antibodies are associated with more severe cognitive and behavioral profiles in Italian children with autism spectrum disorder. *Brain Behav Immun* 2014; 38: 91–99, <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.12.020>.
- Baker M.K., Godler D.E., Bui M., Hickerton C., Rogers C., Field M., Amor D.J., Bretherton L. Exploring autism symptoms in an Australian cohort of patients with Prader-Willi and Angelman syndromes. *J Neurodev Disord* 2018; 10(1): 24, <https://doi.org/10.1186/s11689-018-9242-0>.
- Buivydaite R., Newton C.R., Prasauskiene A. Scoping review: autism research in baltic states — what is known and what is still to be studied. *J Autism Dev Disord* 2017; 4: 294–306, <https://doi.org/10.1007/s40489-017-0114-4>.
- Ceylan A.C., Citli S., Erdem H.B., Sahin I., Acar Arslan E., Erdogan M. Importance and usage of chromosomal microarray analysis in diagnosing intellectual disability, global developmental delay, and autism; and discovering new loci for these disorders. *Mol Cytogenet* 2018; 11: 54, <https://doi.org/10.1186/s13039-018-0402-4>.
- Jung C.R., Lin Y.T., Hwang B.F. Air pollution and newly diagnostic autism spectrum disorders: a population-based cohort study in Taiwan. *PLoS One* 2013; 8(9): e75510, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075510>.
- Hosseinpour M., Mashayekhi F., Bidabadi E., Salehi Z. Neupilin-2 rs849563 gene variations and susceptibility to autism in Iranian population: a case-control study. *Metab Brain Dis* 2017; 32(5): 1471–1474, <https://doi.org/10.1007/s11011-017-0024-2>.
- Khaled E.M., Meguid N.A., Björklund G., Gouda A., Bahary M.H., Hashish A., Sallam N.M., Chirumbolo S., El-Bana M.A. Altered urinary porphyrins and mercury exposure as biomarkers for autism severity in Egyptian children with autism spectrum disorder. *Metab Brain Dis* 2016; 31(6): 1419–1426, <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9870-6>.
- Переверзева Д.С., Горбачевская Н.Л. Нейробиологические маркеры ранних стадий расстройств аутистического спектра. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова* 2016; 66(3): 289–301, <https://doi.org/10.7868/s0044467716030102>.  
Pereverzeva D.S., Gorbachevskaya N.L. Neurobiological markers of early stages of autism spectrum disorders. *Zurnal vysshej nervnoj deatel'nosti im. I.P. Pavlova* 2016; 66(3): 289–301, <https://doi.org/10.7868/s0044467716030102>.
- Nayar K., Sealock J.M., Maltman N., Bush L., Cook E.H., Davis L.K., Losh M. Elevated polygenic burden for autism spectrum disorder is associated with the broad autism

phenotype in mothers of individuals with autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry* 2020, <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.08.029>.

24. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. Washington: American Psychiatric Association; 2013; 947 p.

25. Симашкова Н.В. *Расстройства аутистического спектра у детей*. М: Авторская академия; 2013; 264 с.

Simashkova N.V. *Rasstroystva autisticheskogo spektra u detey* [Autism spectrum disorders in children]. Moscow: Avtorskaya akademiya; 2013; 264 p.

26. Alexiou A., Soursou G., Chatzichronis S., Gasparatos E., Kamal M.A., Yarla N.S., Perveen A., Barreto G.E., Ashraf G.M. Role of GTPases in the regulation of mitochondrial dynamics in Alzheimer's disease and CNS-related disorders. *Mol Neurobiol* 2018; 56(6): 4530–4538, <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1397-x>.

27. Albajara Sáenz A., Van Schuerbeek P., Baijot S., Septier M., Deconinck N., Defresne P., Delvenne V., Passeri G., Raeymaekers H., Slama H., Victoor L., Willaye E., Peigneux P., Villemonteix T., Massat I. Disorder-specific brain volumetric abnormalities in attention-deficit/hyperactivity disorder relative to autism spectrum disorder. *PLoS One* 2020; 15(11): e0241856, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241856>.

28. Yoshimura S., Kobayashi K., Ueno T., Miyagi T., Oishi N., Murai T., Fujiwara H. Autistic traits are associated with the functional connectivity of between-but not within-attention systems in the general population. *BMC Neurosci* 2020; 21(1): 49, <https://doi.org/10.1186/s12868-020-00603-2>.

29. Al-Ghamdi M., Al-Ayadhi L., El-Ansary A. Selected biomarkers as predictive tools in testing efficacy of melatonin and coenzyme Q on propionic acid-induced neurotoxicity in rodent model of autism. *BMC Neurosci* 2014; 15: 34, <https://doi.org/10.1186/1471-2202-15-34>.

30. El-Ansary A., Bjørklund G., Khemakhem A.M., Al-Ayadhi L., Chirumbolo S., Ben Bacha A. Metabolism-associated markers and childhood autism rating scales (CARS) as a measure of autism severity. *J Mol Neurosci* 2018; 65(3): 265–276, <https://doi.org/10.1007/s12031-018-1091-5>.

31. Roberts J.E., Bradshaw J., Will E., Hogan A.L., McQuillin S., Hills K. Emergence and rate of autism in fragile X syndrome across the first years of life. *Dev Psychopathol* 2020; 32(4): 1335–1352, <https://doi.org/10.1017/s0954579420000942>.

32. Wolff J.J., Piven J. Predicting autism risk in infancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2020, <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.07.910>.

33. McCray A.T., Trevvett P., Frost H.R. Modeling the autism spectrum disorder phenotype. *Neuroinformatics* 2014; 12(2): 291–305, <https://doi.org/10.1007/s12021-013-9211-4>.

34. Keemink J.R., Jenner L., Prunty J.E., Wood N., Kelly D.J. Eye movements and behavioural responses to gaze-contingent expressive faces in typically developing infants and infant siblings. *Autism Res* 2020, <https://doi.org/10.1002/aur.2432>.

35. Sandgreen H., Frederiksen L.H., Bilenberg N. Digital interventions for autism spectrum disorder: a meta-analysis. *J Autism Dev Disord* 2020, <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04778-9>.

36. Belger A., Carpenter K.L.H., Yucel G.H., Cleary K.M., Donkers F.C.L. The neural circuitry of autism. *Neurotox Res* 2011; 20(3): 201–214, <https://doi.org/10.1007/s12640-010-9234-7>.

37. Kang D.W., Adams J.B., Gregory A.C., Borody T., Chittick L., Fasano A., Khoruts A., Geis E., Maldonado J., McDonough-Means S., Pollard E.L., Roux S., Sadowsky M.J., Lipson K.S., Sullivan M.B., Caporaso J.G., Krajmalnik-Brown R. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome* 2017; 5(1): 10, <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0225-7>.

38. Fujiwara T., Morisaki N., Honda Y., Sampei M., Tani Y. Chemicals, nutrition, and autism spectrum disorder: a mini-review. *Front Neurosci* 2016; 10: 174, <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00174>.

39. Hu C.C., Sun Y.J., Liu C.X., Zhou B.R., Li C.Y., Xu Q., Xu X. NSDHL-containing duplication at Xq28 in a male patient with autism spectrum disorder: a case report. *BMC Med Genet* 2018; 19(1): 192, <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0705-7>.

40. Álvarez-Iglesias V., Mosquera-Miguel A., Cuscó I., Carracedo Á., Pérez-Jurado L.A., Salas A. Reassessing the role of mitochondrial DNA mutations in autism spectrum disorder. *BMC Medical Genetics* 2011; 12: 50, <https://doi.org/10.1186/1471-2350-12-50>.

41. Duan W., Wang K., Duan Y., Chu X., Ma R., Hu P., Xiong B. Integrated transcriptome analyses revealed key target genes in mouse models of autism. *Autism Res* 2020; 13(3): 352–368, <https://doi.org/10.1002/aur.2240>.

42. Wiebe S., Meng X.Q., Kim S.H., Zhang X., Lacaille J.C., Aguilar-Valles A., Sonenberg N. The eIF4E homolog 4EHP (eIF4E2) regulates hippocampal long-term depression and impacts social behavior. *Mol Autism* 2020; 11(1): 92, <https://doi.org/10.1186/s13229-020-00394-7>.

43. Chapman N.H., Bernier R.A., Webb S.J., Munson J., Blue E.M., Chen D.H., Heigham E., Raskind W.H., Wijsman E.M. Replication of a rare risk haplotype on 1p36.33 for autism spectrum disorder. *Hum Gen* 2018; 137(10): 807–815, <https://doi.org/10.1007/s00439-018-1939-3>.

44. Choi H., Song J., Park G., Kim J. Modeling of autism using organoid technology. *Mol Neurobiol* 2017; 54(10): 7789–7795, <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0274-8>.

45. Chiurazzi P., Kiani A.K., Miertus J., Paolacci S., Barati S., Manara E., Stuppia L., Gurrieri F., Bertelli M. Genetic analysis of intellectual disability and autism. *Acta Biomed* 2020; 91(13-S), <https://doi.org/10.23750/abm.v91i13-s.10684>.

46. Mehta S.Q., Nurmi E.L. Genetic pathways to autism spectrum disorders. *Neuropsychiatry* 2013; 3(2): 193–207, <https://doi.org/10.2217/np.13.16>.

47. Bailey A., Le Couteur A., Gottesman I., Bolton P., Simonoff E., Yuzda E., Rutter M. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995; 25(1): 63–67.

48. Gilman S.R., Iossifov I., Levy D., Ronemus M., Wigler M., Vitkup D. Rare de novo variants associated with autism implicate a large functional network of genes involved in formation and function of synapses. *Neuron* 2011; 70(5): 898–907, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.021>.

49. Hiraide T., Nakashima M., Yamoto K., Fukuda T., Kato M., Ikeda H., Sugie Y., Aoto K., Kaname T., Nakabayashi K., Ogata T., Matsumoto N., Saito H. De novo variants in SETD1B are associated with intellectual disability, epilepsy and autism. *Hum Genet* 2018; 137(1): 95–104, <https://doi.org/10.1007/s00439-017-1863-y>.

50. Goddard M.N., van Rijn S., Rombouts S.A.R.B., Swaab H. White matter microstructure in a genetically defined group at increased risk of autism symptoms, and a comparison



with idiopathic autism: an exploratory study. *Brain Imaging Behav* 2016; 10(4): 1280–1288, <https://doi.org/10.1007/s11682-015-9496-z>.

51. Kourtian S., Soueid J., Makhoul N.J., Guisso D.R., Chahrour M., Boustany R.M. Candidate genes for inherited autism susceptibility in the Lebanese population. *Sci Rep* 2017; 7: 45336, <https://doi.org/10.1038/srep45336>.

52. Fakhoury M. Autistic spectrum disorders: a review of clinical features, theories and diagnosis. *Int J Dev Neurosci* 2015; 43: 70–77, <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2015.04.003>.

53. Fakhoury M. Imaging genetics in autism spectrum disorders: linking genetics and brain imaging in the pursuit of the underlying neurobiological mechanisms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; 80(Pt B): 101–114, <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.02.026>.

54. Mahfouz A., Ziats M.N., Rennert O.M., Lelieveldt B.P.F., Reinders M.J.T. Shared pathways among autism candidate genes determined by co-expression network analysis of the developing human brain transcriptome. *J Mol Neurosci* 2015; 57(4): 580–594, <https://doi.org/10.1007/s12031-015-0641-3>.

55. Shih P.Y., Hsieh B.Y., Tsai C.Y., Lo C.A., Chen B.E., Hsueh Y.P. Autism-linked mutations of CTTNBP2 reduce social interaction and impair dendritic spine formation via diverse mechanisms. *Acta Neuropathol Commun* 2020; 8(1): 185, <https://doi.org/10.1186/s40478-020-01053-x>.

56. Connacher R.J., DiCicco-Bloom E., Millonig J.H. Using human induced neural precursor cells to define early neurodevelopmental defects in syndromic and idiopathic autism. *Curr Pharmacol Rep* 2018; 4: 422–435, <https://doi.org/10.1007/s40495-018-0155-0>.

57. Masini E., Loi E., Vega-Benedetti A.F., Carta M., Doneddu G., Fadda R., Zavattari P. An overview of the main genetic, epigenetic and environmental factors involved in autism spectrum disorder focusing on synaptic activity. *Int J Mol Sci* 2020; 21(21): 8290, <https://doi.org/10.3390/ijms21218290>.

58. Farahani M., Rezaei-Tavirani M., Zali A., Zamanian-Azodi M. Systematic analysis of protein-protein and gene-environment interactions to decipher the cognitive mechanisms of autism spectrum disorder. *Cell Mol Neurobiol* 2020, <https://doi.org/10.1007/s10571-020-00998-w>.

59. Hannon E., Schendel D., Ladd-Acosta C., Grove J.; iPSYCH-Broad ASD Group, Hansen C.S., Andrews S.V., Hougaard D.M., Bresnahan M., Mors O., Hollegaard M.V., Bækvad-Hansen M., Hornig M., Mortensen P.B., Børglum A.D., Werge T., Pedersen M.G., Nordentoft M., Buxbaum J., Daniele Fallin M., Bybjerg-Grauholm J., Reichenberg A., Mill J. Elevated polygenic burden for autism is associated with differential DNA methylation at birth. *Genome Med* 2018; 10(1): 19, <https://doi.org/10.1186/s13073-018-0527-4>.

60. Gamsiz E.D., Sciarra L.N., Maguire A.M., Pescosolido M.F., Van Dyck L.I., Morrow R.M. Discovery of rare mutations in autism: elucidating neurodevelopmental mechanisms. *Neurotherapeutics* 2015; 12(3): 553–571, <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0363-9>.

61. Siddiqui M.F., Elwell C., Johnson M.H. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders. *Autism Open Access* 2016; 6(5): 1000190, <https://doi.org/10.4172/2165-7890.1000190>.

62. Surén P., Gunnes N., Roth C., Bresnahan M., Hornig M., Hirtz D., Lie K.K., Lipkin W.I., Magnus P., Reichborn-Kjennerud T., Schjølberg S., Susser E., Øyen A.S., Smith G.D.,

Stoltenberg C. Parental obesity and risk of autism spectrum disorder. *Pediatrics* 2014; 133(5): e1128–e1138, <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3664>.

63. Veroniki A.A., Cogo E., Rios P., Straus S.E., Finkelstein Y., Kealey R., Reynen E., Soobiah C., Thavorn K., Hutton B., Hemmelgarn B.R., Yazdi F., D'Souza J., MacDonald H., Tricco A.C. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med* 2017; 15(1): 95, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017248>.

64. Kobayashi T., Matsuyama T., Takeuchi M., Ito S. Autism spectrum disorder and prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2016; 65: 170–178, <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.07.016>.

65. Wan H., Zhang C., Li H., Luan S., Liu C. Association of maternal diabetes with autism spectrum disorders in offspring. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(2): e9438, <https://doi.org/10.1097/md.0000000000009438>.

66. Li M., Fallin M.D., Riley A., Landa R., Walker S.O., Silverstein M., Caruso D., Pearson C., Kiang S., Dahm J.L., Hong X., Wang G., Wang M.C., Zuckerman B., Wang X. The association of maternal obesity and diabetes with autism and other developmental disabilities. *Pediatrics* 2016; 137(2): e20152206, <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2206>.

67. Barkoski J.M., Philippat C., Tancredi D., Schmidt R.J., Ozonoff S., Barr D.B., Elms W., Bennett D., Hertz-Picciotto I. In utero pyrethroid pesticide exposure in relation to autism spectrum disorder (ASD) and other neurodevelopmental outcomes at 3 years in the MARBLES longitudinal cohort. *Environ Res* 2020; 194: 110495, <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110495>.

68. Yasuda H., Tsutsui T. Assessment of infantile mineral imbalances in autism spectrum disorders (ASDs). *Int J Environ Res Public Health* 2013; 10(11): 6027–6043, <https://doi.org/10.3390/ijerph10116027>.

69. Skalny A.V., Simashkova N.V., Klyushnik T.P., Grabeklis A.R., Bjørklund G., Skalnaya M.G., Nikonorov A.A., Tinkov A.A. Hair toxic and essential trace elements in children with autism spectrum disorder. *Metab Brain Dis* 2017; 32(1): 195–202, <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9899-6>.

70. Skalny A.V., Skalnaya M.G., Bjørklund G., Nikonorov A.A., Tinkov A.A. Mercury as a possible link between maternal obesity and autism spectrum disorder. *Med Hypotheses* 2016; 91: 90–94, <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2016.04.021>.

71. Saldanha Tschinkel P.F., Bjørklund G., Conón L.Z.Z., Chirumbolo S., Nascimento V.A. Plasma concentrations of the trace elements copper, zinc and selenium in Brazilian children with autism spectrum disorder. *Biomed Pharmacother* 2018; 106: 605–609, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.174>.

72. Jafari T., Rostampour N., Fallah A.A., Hesami A. The association between mercury levels and autism spectrum disorders: a systematic reviewed meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol* 2017; 44: 289–297, <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.09.002>.

73. Mostafa G.A., Bjørklund G., Urbina M.A., Al-Ayadhi L.Y. The levels of blood mercury and inflammatory-related neuropeptides in the serum are correlated in children with autism spectrum disorder. *Metab Brain Dis* 2016; 31(3): 593–599, <https://doi.org/10.1007/s11011-015-9784-8>.



74. Saghazadeh A., Ahangari N., Hendi K., Saleh F., Rezaei N. Status of essential elements in autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis. *Rev Neurosci* 2017; 28(7): 783–809, <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0015>.
75. Hawari I., Eskandar M.B., Alzeer S. The role of lead, manganese, and zinc in autism spectrum disorders (ASDs) and attention-deficient hyperactivity disorder (ADHD): a case-control study on Syrian children affected by the Syrian crisis. *Biol Trace Elem Res* 2020; 197(1): 107–114, <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02146-3>.
76. Vyas Y., Lee K., Jung Y., Montgomery J.M. Influence of maternal zinc supplementation on the development of autism-associated behavioural and synaptic deficits in offspring Shank3-knockout mice. *Mol Brain* 2020; 13(1): 110, <https://doi.org/10.1186/s13041-020-00650-0>.
77. Shih P.Y., Hsieh B.Y., Lin M.H., Huang T.N., Tsai C.Y., Pong W.L., Lee S.P., Hsueh Y.P. CTTNBP2 controls synaptic expression of zinc-related autism-associated proteins and regulates synapse formation and autism-like behaviors. *Cell Rep* 2020; 31(9): 107700, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107700>.
78. Colle D., Farina M., Ceccatelli S., Raciti M. Paraquat and maneb exposure alters rat neural stem cell proliferation by inducing oxidative stress: new insights on pesticide-induced neurodevelopmental toxicity. *Neurotox Res* 2018; 34(4): 820–833, <https://doi.org/10.1007/s12640-018-9916-0>.
79. De Felice A., Greco A., Calamandrei G., Minghetti L. Prenatal exposure to the organophosphate insecticide chlorpyrifos enhances brain oxidative stress and prostaglandin E2 synthesis in a mouse model of idiopathic autism. *J Neuroinflammation* 2016; 13(1): 149, <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0617-4>.
80. Henriksen A.D., Andrade A., Harris E.P., Rissman E.F., Wolstenholme J.T. Bisphenol a exposure in utero disrupts hypothalamic gene expression particularly genes suspected in autism spectrum disorders and neuron and hormone signaling. *Int J Mol Sci* 2020; 21(9): 3129, <https://doi.org/10.3390/ijms21093129>.
81. Zerbo O., Qian Y., Yoshida C., Fireman B.H., Klein N.P., Croen L.A. Association between influenza infection and vaccination during pregnancy and risk of autism spectrum disorder. *JAMA Pediatr* 2017; 171(1): e163609, <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.3609>.
82. Whiteley P., Shattock P., Knivsberg A.M., Seim A., Reichelt K.L., Todd L., Carr K., Hooper M. Gluten- and casein-free dietary intervention for autism spectrum conditions. *Front Hum Neurosci* 2013; 6: 344, <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00344>.
83. Чернов А.Н. Патологические механизмы развития аутизма у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2020; 120(3): 97–108, <https://doi.org/10.17116/jnevro202012003197>.
- Chernov A.N. Pathophysiological mechanisms of autism in children. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2020; 120(3): 97–108, <https://doi.org/10.17116/jnevro202012003197>.
84. Hegarty J.P. II, Weber D.J., Cirstea C.M., Beversdorf D.Q. Cerebro-cerebellar functional connectivity is associated with cerebellar excitation-inhibition balance in autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2018; 48(10): 3460–3473, <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3613-y>.
85. White S.W., Mazefsky C.A., Dichter G.S., Chiu P.H., Richey J.A., Ollendick T.H. Social-cognitive, physiological, and neural mechanisms underlying emotion regulation impairments: understanding anxiety in autism spectrum disorder. *Int J Dev Neurosci* 2014; 39: 22–36, <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2014.05.012>.
86. Schaefer G.B., Medelsohn N.J.; Professional Practice and Guidelines Committee. Clinical genetic evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: guideline revisions. *Genet Med* 2013; 15(5): 399–407, <https://doi.org/10.1038/gim.2013.32>.
87. Christensen J., Grønborg T.K., Sørensen M.J., Schendel D., Parner E.T., Pedersen L.H., Vestergaard M. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013; 309(16): 1696–1703, <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2270>.
88. Surén P., Roth C., Bresnahan M., Haugen M., Hornig M., Hirtz D., Lie K.K., Lipkin W.I., Magnus P., Reichborn-Kjennerud T., Schjølberg S., Davey Smith G., Øyen A.S., Susser E., Stoltenberg C. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA* 2013; 309(6): 570–577, <https://doi.org/10.1001/jama.2012.155925>.
89. Sung M., Chin C.H., Lim C.G., Liew H.S.A., Lim C.S., Kashala E., Weng S.J. What's in the pipeline? Drugs in development for autism spectrum disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014; 10: 371–381, <https://doi.org/10.2147/ndt.s39516>.
90. Ann Abraham D., Narasimhan U., Christy S., Muhasaparur Ganesan R. Effect of L-carnosine as adjunctive therapy in the management of children with autism spectrum disorder: a randomized controlled study. *Amino Acids* 2020; 52(11–12): 1521–1528, <https://doi.org/10.1007/s00726-020-02909-1>.
91. Alfawaz H., Al-Onazi M., Bukhari S.I., Binobead M., Othman N., Algahtani N., Bhat R.S., Moubayed N.M.S., Alzeer H.S., El-Ansary A. The independent and combined effects of omega-3 and vitamin B12 in ameliorating propionic acid induced biochemical features in juvenile rats as rodent model of autism. *J Mol Neurosci* 2018; 66(3): 403–413, <https://doi.org/10.1007/s12031-018-1186-z>.
92. Marotta R., Risoleo M.C., Messina G., Parisi L., Carotenuto M., Vetri L., Roccella M. The neurochemistry of autism. *Brain Sci* 2020; 10(3): 163, <https://doi.org/10.3390/brainsci10030163>.
93. Essa M.M., Braidy N., Vijayan K.R., Subash S., Guillemin G.J. Excitotoxicity in the pathogenesis of autism. *Neurotox Res* 2013; 23(4): 393–400, <https://doi.org/10.1007/s12640-012-9354-3>.
94. Ghanizadeh A. Targeting of glycine site on NMDA receptor as a possible new strategy for autism treatment. *Neurochem Res* 2011; 36(5): 922–923, <https://doi.org/10.1007/s11064-010-0381-2>.
95. Al-Otaish H., Al-Ayadhi L., Bjørklund G., Chirumbolo S., Urbina M.A., El-Ansary A. Relationship between absolute and relative ratios of glutamate, glutamine and GABA and severity of autism spectrum disorder. *Metab Brain Dis* 2018; 33(3): 843–854, <https://doi.org/10.1007/s11011-018-0186-6>.
96. Auger M.L., Meccia J., Galea L.A.M., Floresco S.B. Disinhibition of the prefrontal cortex leads to brain-wide increases in neuronal activation that are modified by spatial learning. *Brain Struct Funct* 2018; 224(1): 171–190, <https://doi.org/10.1007/s00429-018-1769-z>.
97. Levin A.R., Nelson C.A. Inhibition-based biomarkers for autism spectrum disorder. *Neurotherapeutics* 2015; 12(3): 546–552, <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0350-1>.

98. Alabdali A., Al-Ayadhi L., El-Ansary A. Association of social and cognitive impairment and biomarkers in autism spectrum disorders. *J Neuroinflammation* 2014; 11: 4, <https://doi.org/10.1186/1742-2094-11-4>.
99. Muller C.L., Anacker A.M.J., Veenstra-VanderWeele J. The serotonin system in autism spectrum disorder: from biomarker to animal models. *Neuroscience* 2016; 321: 24–41, <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.11.010>.
100. Amodeo D.A., Oliver B., Pahua A., Hitchcock K., Bykowski A., Tice D., Musleh A., Ryan B.C. Serotonin 6 receptor blockade reduces repetitive behavior in the BTBR mouse model of autism spectrum disorder. *Pharmacol Biochem Behav* 2021; 200: 173076, <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2020.173076>.
101. Israelyan N., Margolis K.G. Serotonin as a link between the gut-brain-microbiome axis in autism spectrum disorders. *Pharmacol Res* 2018; 132: 1–6, <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.03.020>.
102. Горина А.С. Биохимические механизмы развития аутизма и синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей. Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. Новосибирск; 2013.
- Gorina A.S. *Biokhimicheskie mekhanizmy razvitiya autizma i sindroma defitsita vnimaniya i giperaktivnosti u detey*. Avtoref. dis. ... dokt. biol. nauk [Biochemical mechanisms of development of autism and attention deficit hyperactivity disorder in children. DSc Thesis]. Novosibirsk; 2013.
103. El-Ansary A.K., Ben Bacha A., Al-Ayahdi L.Y. Relationship between chronic lead toxicity and plasma neurotransmitters in autistic patients from Saudi Arabia. *Clin Biochem* 2011; 44(13): 1116–1120, <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.06.982>.
104. Gevi F., Belardo A., Zolla L. A metabolomics approach to investigate urine levels of neurotransmitters and related metabolites in autistic children. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020; 1866(10): 165859, <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165859>.
105. Строганова Т.А., Орехова Е.В., Галюта И.А. Нейронные механизмы нарушений ориентировки внимания у детей с расстройством аутистического спектра. *Экспериментальная психология* 2015; 8(3): 7–23, <https://doi.org/10.17759/exppsy.2015080302>.
- Stroganova T.A., Orekhova E.V., Galuta I.A. Neural basis of attention orienting abnormalities in children with autism. *Экспериментальная психология* 2015; 8(3): 7–23, <https://doi.org/10.17759/exppsy.2015080302>.
106. Wang X., Qiao Y., Dai Z., Sui N., Shen F., Zhang J., Liang J. Medium spiny neurons of the anterior dorsomedial striatum mediate reversal learning in a cell-type-dependent manner. *Brain Struct Funct* 2019; 224(1): 419–434, <https://doi.org/10.1007/s00429-018-1780-4>.
107. Tolomeo S., Chiao B., Lei Z., Chew S.H., Ebstein R.P. A novel role of CD38 and oxytocin as tandem molecular moderators of human social behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 2020; 115: 251–272, <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.04.013>.
108. Bjørklund G., Meguid N.A., El-Ansary A., El-Bana M.A., Dadar M., Aaseth J., Hemimi M., Osredkar J., Chirumbolo S. Diagnostic and severity-tracking biomarkers for autism spectrum disorder. *J Mol Neurosci* 2018; 66(4): 492–511, <https://doi.org/10.1007/s12031-018-1192-1>.
109. Kohls G., Chevallier C., Troiani V., Schultz R.T. Social 'wanting' dysfunction in autism: neurobiological underpinnings and treatment implications. *J Neurodev Disord* 2012; 4(1): 10, <https://doi.org/10.1186/1866-1955-4-10>.
110. Carson D.S., Garner J.P., Hyde S.A., Libove R.A., Berquist S.W., Hornbeak K.B., Jackson L.P., Sumiyoshi R.D., Howerton C.L., Hannah S.L., Partap S., Phillips J.M., Hardan A.Y., Parker K.J. Arginine vasopressin is a blood-based biomarker of social functioning in children with autism. *PLoS One* 2015; 10(7): e0132224, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132224>.
111. Rutigliano G., Rocchetti M., Paloyelis Y., Gilleen J., Sardella A., Cappucciati M., Palombini M., Dell'Osso L., Caverzasi E., Politi P., McGuire P., Fusar-Poli P. Peripheral oxytocin and vasopressin: biomarkers of psychiatric disorders? A comprehensive systematic review and preliminary meta-analysis. *Psychiatry Res* 2016; 241: 207–220, <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.117>.
112. Chauhan F., Audhya T., Chauhan V. Brain region-specific glutathione redox imbalance in autism. *Neurochem Res* 2012; 37(8): 1681–1689, <https://doi.org/10.1007/s11064-012-0775-4>.
113. Yui K., Kawasaki Y., Yamada H., Ogawa S. Oxidative stress and nitric oxide in autism spectrum disorder and other neuropsychiatric disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2016; 15(5): 587–596, <https://doi.org/10.2174/1871527315666160413121751>.
114. Gu F., Chauhan V., Kaur K., Brown W.T., LaFauci G., Wegiel J., Chauhan A. Alterations in mitochondrial DNA copy number and the activities of electron transport chain complexes and pyruvate dehydrogenase in the frontal cortex from subjects with autism. *Transl Psychiatry* 2013; 3(9): e299, <https://doi.org/10.1038/tp.2013.68>.
115. Guevara-Campos J., Gonz á lez-Guevara L., Puig-Alcaraz C., Cauli O. Autism spectrum disorders associated to a deficiency of the enzymes of the mitochondrial respiratory chain. *Metab Brain Dis* 2013; 28(4): 605–612, <https://doi.org/10.1007/s11011-013-9419-x>.
116. Полякова С.И. Патологическое обоснование персонализированной метаболической терапии РАС. Перспективные методы лечения. *Аутизм и нарушения развития* 2019; 17(1): 55–70, <https://doi.org/10.17759/autdd.2019170106>.
- Polyakova S.I. The pathophysiological rationale for personalized metabolic therapy of ASD. Promising treatments. *Autizm i narusenija razvitiya* 2019; 17(1): 55–70.
117. Frackowiak J., Mazur-Kolecka B., Schanen N.C., Brown W.T., Wegiel J. The link between intraneuronal N-truncated amyloid- $\beta$  peptide and oxidatively modified lipids in idiopathic autism and dup(15q11.2-q13)/autism. *Acta Neuropathol Commun* 2013; 1: 61, <https://doi.org/10.1186/2051-5960-1-61>.
118. Ghanizadeh A. Malondialdehyde, Bcl-2, superoxide dismutase and glutathione peroxidase may mediate the association of sonic hedgehog protein and oxidative stress in autism. *Neurochem Res* 2012; 37(4): 899–901, <https://doi.org/10.1007/s11064-011-0667-z>.
119. Manivasagam T., Arunadevi S., Essa M.M., SaravanaBabu C., Borah A., Thenmozhi A.J., Qoronfleh M.W. Role of oxidative stress and antioxidants in autism. *Adv Neurobiol* 2020; 24: 193–206, [https://doi.org/10.1007/978-3-030-30402-7\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-30402-7_7).
120. Matsuo K., Yabuki Y., Fukunaga K. 5-aminolevulinic acid inhibits oxidative stress and ameliorates autistic-like behaviors in prenatal valproic acid-exposed rats.

- Neuropharmacology* 2020; 168: 107975, <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.107975>.
- 121.** Gillberg C., Fernell E., Kočovská E., Minnis H., Bourgeron N., Thompson L., Allely C.S. The role of cholesterol metabolism and various steroid abnormalities in autism spectrum disorders: a hypothesis paper. *Autism Res* 2017; 10(6): 1022–1044, <https://doi.org/10.1002/aur.1777>.
- 122.** Mostafa G.A., Al-Ayadhi L.Y. Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in children with autism: relation to autoimmunity. *J Neuroinflammation* 2012; 9: 201, <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-201>.
- 123.** Magnusson C., Kosidou K., Dalman C., Lundberg M., Lee B.K., Rai D., Karlsson H., Gardner R., Arver S. Maternal vitamin D deficiency and the risk of autism spectrum disorders: population-based study. *BJ Psych Open* 2016; 2: 170–172, <https://doi.org/10.1192/bjpo.bp.116.002675>.
- 124.** Pangrazzi L., Balasco L., Bozzi Y. Oxidative stress and immune system dysfunction in autism spectrum disorders. *Int J Mol Sci* 2020; 21(9): 3293, <https://doi.org/10.3390/ijms21093293>.
- 125.** Bjørklund G., Saad K., Chirumbolo S., Kern J.K., Geier D.A., Geier M.R., Urbina M.A. Immune dysfunction and neuroinflammation in autism spectrum disorder. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2016; 76(4): 256–268, <https://doi.org/10.21307/ane-2017-025>.
- 126.** Mostafa G.A., Al-Ayadhi L.Y. The possible link between the elevated serum levels of neurokinin A and anti-ribosomal P protein antibodies in children with autism. *J Neuroinflammation* 2011; 8: 180, <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-180>.
- 127.** Ahmad S.F., Bakheet S.A., Ansari M.A., Nadeem A., Alobaidi A.F., Attia S.M., Alhamed A.S., Aldossari A.A., Mahmoud M.A. Methylmercury chloride exposure aggravates proinflammatory mediators and Notch-1 signaling in CD14<sup>+</sup> and CD40<sup>+</sup> cells and is associated with imbalance of neuroimmune function in BTBR T<sup>+</sup> Itpr3tf/J mice. *Neurotoxicology* 2020; 82: 9–17, <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2020.10.014>.
- 128.** Al-Ayadhi L.Y., Mostafa G.A. Serum antinucleosome-specific antibody as a marker of autoimmunity in children with autism. *J Neuroinflammation* 2014; 11: 69, <https://doi.org/10.1186/1742-2094-11-69>.
- 129.** Kern J.K., Geier D.A., Sykes L.K., Geier M.R. Evidence of neurodegeneration in autism spectrum disorder. *Transl Neurodegener* 2013; 2(1): 17, <https://doi.org/10.1186/2047-9158-2-17>.
- 130.** Ghaffari M.A., Mousavinejad E., Riahi F., Mousavinejad M., Afsharmanesh M.R. Increased serum levels of tumor necrosis factor-alpha, resistin, and visfatin in the children with autism spectrum disorders: a case-control study. *Neurol Res Int* 2016; 2016: 9060751, <https://doi.org/10.1155/2016/9060751>.
- 131.** Ahmad S.F., Zoheir K.M.A., Ansari M.A., Nadeem A., Bakheet S.A., Al-Ayadhi L.Y., Alzahrani M.Z., Al-Shabanah O.A., Al-Harbi M.M., Attia S.M. Dysregulation of Th1, Th2, Th17, and T regulatory cell-related transcription factor signaling in children with autism. *Mol Neurobiol* 2017; 54(6): 4390–4400, <https://doi.org/10.1007/s12035-016-9977-0>.
- 132.** Al-Ayadhi L.Y., Mostafa G.A. Elevated serum levels of interleukin-17A in children with autism. *J Neuroinflammation* 2012; 9: 158, <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-158>.
- 133.** Brigida A.L., Schultz S., Cascone M., Antonucci N., Siniscalco D. Endocannabinoid signal dysregulation in autism spectrum disorders: a correlation link between inflammatory state and neuro-immune alterations. *Int J Mol Sci* 2017; 18(7): 1425, <https://doi.org/10.3390/ijms18071425>.
- 134.** Chew L., Sun K.L., Sun W., Wang Z., Rajadas J., Flores R.E., Arnold E., Jo B., Fung L.K. Association of serum allopregnanolone with restricted and repetitive behaviors in adult males with autism. *Psychoneuroendocrinology* 2020; 123: 105039, <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.105039>.
- 135.** O'Connor R., van De Wouw M., Moloney G.M., Ventura-Silva A.P., O'Riordan K., Golubeva A., Dinan T.G., Schellekens H., Cryan J.F. Strain differences in behaviour and immunity in aged mice: relevance to autism. *Behav Brain Res* 2020; 399: 113020, <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113020>.
- 136.** Hsiao E.Y. Gastrointestinal issues in autism spectrum disorder. *Harv Rev Psychiatry* 2014; 22(2): 104–111, <https://doi.org/10.1097/hrp.0000000000000029>.
- 137.** Samsam M., Ahangari R., Naser S.A. Pathophysiology of autism spectrum disorders: revisiting gastrointestinal involvement and immune imbalance. *World J Gastroenterol* 2014; 20(29): 9942–9951, <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i29.9942>.
- 138.** Бавыкина И.А., Попов В.И., Звягин А.А. Бавыкин Д.В. Частота выявления маркеров непереносимости казеина и глютена у детей с расстройствами аутистического спектра. *Вопросы питания* 2019; 88(4): 41–47, <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10040>.
- 139.** Bavykina I.A., Popov V.I., Zvyagin A.A., Bavykin D.V. Frequency of determining markers of casein's inactivity and gluten in children with disorders of autistic spectrum. *Voprosy pitaniia* 2019; 88(4): 41–47, <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10040>.
- 139.** Xiong C., Sun S., Jiang W., Ma L., Zhang J. ASDmiR: a stepwise method to uncover miRNA regulation related to autism spectrum disorder. *Front Genet* 2020; 11: 562971, <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.562971>.
- 140.** Enriquez-Barreto L., Morales M. The PI3K signaling pathway as a pharmacological target in autism related disorders and schizophrenia. *Mol Cell Ther* 2016; 4: 2, <https://doi.org/10.1186/s40591-016-0047-9>.
- 141.** Amorim I.S., Lach G., Gkogkas C.G. The role of the eukaryotic translation initiation factor 4E (eIF4E) in neuropsychiatric disorders. *Front Genet* 2018; 9: 561, <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00561>.
- 142.** Lv J.W., Cheng T.L., Qiu Z.L., Zhou W.H. Role of the PTEN signaling pathway in autism spectrum disorder. *Neurosci Bull* 2013; 29(6): 773–778, <https://doi.org/10.1007/s12264-013-1382-3>.
- 143.** Kotajima-Murakami H., Kobayashi T., Kashii H., Sato A., Hagino Y., Tanaka M., Nishito Y., Takamatsu Y., Uchino S., Ikeda K. Effects of rapamycin on social interaction deficits and gene expression in mice exposed to valproic acid in utero. *Mol Brain* 2019; 12(1): 3, <https://doi.org/10.1186/s13041-018-0423-2>.
- 144.** Winden K.D., Ebrahimi-Fakhari D., Sahin M. Abnormal mTOR activation in autism. *Annu Rev Neurosci* 2018; 41: 1–23, <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-080317-061747>.
- 145.** Dave U.P. Genetics of autism spectrum disorder & BDNF gene. *Mol Cytogenet* 2013; 7: O3.
- 146.** Armeanu M., Makkonen M., Crespi B. Meta-analysis of BDNF levels in autism. *Cell Mol Neurobiol* 2017; 37(5): 949–954, <https://doi.org/10.1007/s10571-016-0415-7>.