

Забозлаева И.В., Телешева Л.Ф., Малинина Е.В., Пилявская О.И., Никушкина К.В., Орнер И.Н., Юркина Н.В.

## Нейробиологические (генетические и иммунологические) маркеры расстройств аутистического спектра (обзор литературы)

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Кафедра психиатрии, НИИ Иммунологии Южно-Уральского государственного медицинского университета, г. Челябинск

Zabozlaeva I.V., Telesheva L.F., Malinina E.V., Pilyavskaya O. I., Nikushkina K.V., Orner I.N., Yurkina N.V.

## Neurobiological (genetic and immunological) markers of autism spectrum disorders (review)

### Резюме

Актуальность изучения расстройств аутистического спектра (РАС) определяется высокой распространенностью до 50-116 случаев на 10 000 детского населения, отсутствием точных знаний об этиологии и патогенезе, недостаточной разработанностью вопросов терапии и коррекции. Все это делает необходимым поиск специфических нейробиологических маркеров: генетических, иммунологических. В настоящее время существуют различные гипотезы этиологии РАС: биологические, психологические, которые не исключают друг друга, а описывают одновременное влияние различных этиологических факторов.

**Ключевые слова:** расстройства аутистического спектра (РАС), генетические, иммунологические маркеры

### Summary

The relevance of the study of autism spectrum disorders (ASD) is due to the high incidence of 50-116 cases per 10 000 child population, the lack of precise knowledge of the etiology and pathogenesis, insufficient development issues of therapy and correction, which makes it necessary to search for specific neurobiological markers: genetic, immunological. Currently, there are various hypotheses etiology of ASD: biological, psychological, which are not mutually exclusive, and describe the simultaneous effect of various etiological factors.

**Keywords:** autism spectrum disorders (ASD), genetic, immunological markers

Расстройства аутистического спектра (РАС) – это группа комплексных нарушений психического развития, характеризующихся отсутствием способности к социальному взаимодействию, общению, стереотипностью поведения, которые проявляются в возрасте до трех лет. РАС (ОМIM 209850) являются гетерогенной группой заболеваний с различной этиологией и патогенетическими механизмами [15; 48].

Значимость вопроса определяется хроническим течением аутизма и резистентностью к терапии. В настоящее время расстройство не имеет географических, экономических, культурных границ и включает нозологически разные заболевания. Научный интерес к нему в мире перестал быть узкой проблемой детской психиатрии и переместился в одну из центральных областей клинико-биологических исследований [15].

Частота встречаемости аутистических расстройств за последние годы поднялась от 4 – 5 до 50 – 116 случаев

на 10 000 и составляет 1% в детской популяции [3; 16; 20; 25; 34; 35; 36; 43; 50; 52; 57]. Этот рост во многом обусловлен реальной распространённостью аутистических расстройств, изменениями в возрасте диагностики, уровнем осведомлённости населения о проблеме, влиянием изменяющихся дополнительных факторов внешней среды, коморбидность с другими нарушениями, например, метаболическими, генетическими заболеваниями [20; 23; 32; 33; 34; 51; 53; 55; 56; 59; 60].

Высокая распространенность, коморбидность с другими нозологически разными заболеваниями, делает необходимым изучение разнообразных причин происхождения и поиска специфических нейробиологических маркеров расстройств аутистического спектра.

В настоящее время существуют различные гипотезы этиологии РАС: биологические, психологические, социальные и даже экологические, которые не исключают друг друга, а скорее описывают нарушения в разных

системах. Причины возникновения могут заключаться в одновременном влиянии различных этиологических факторов, например, генетической предрасположенности в сочетании с действием какого-либо вируса или микроорганизма на определенной стадии внутриутробного развития [15; 39; 40].

В группу биологических причин входят генетические концепции, иммунологические гипотезы [24; 27; 58].

Генетическая концепция возникновения РАС предполагает полигенный тип наследования, подразумевает вовлеченность большого количества генов (от 6-10 до 15), генных сетей и демонстрирует связь с геномными вариациями, среди которых преобладают хромосомные аномалии, включающие микроабберации и CNVs (вариации числа копий последовательностей ДНК) [15; 26; 44; 45].

Частыми структурными хромосомными аномалиями являются спонтанные микроделеции/микродупликации, образовавшиеся при перестройках определенных участков генов, которые связаны с известными генетическими синдромами (н-р, Ангельмана, Прадера-Вилли) [4].

В настоящее время не существует строго определенных генов аутизма. За последние годы было идентифицировано несколько десятков генов-кандидатов (18) с множественными точечными мутациями *de novo* и генных (геномных) сетей, нарушения в которых вызывают предрасположенность к аутизму [28; 45].

Хотя значительная роль в возникновении аутизма отводится генам, влияющим на созревание синаптических связей в головном мозге, однако в настоящий момент не ясно, что больше влияет на возникновение расстройства: взаимодействие множества генов либо редко возникающие мутации [26].

Успешное развитие нервной системы зависит от сбалансированной иммунной реакции, их взаимодействия начинаются на ранней эмбриональной стадии. У детей с аутизмом наблюдаются некоторые симптомы, которые можно объяснить иммунными нарушениями [38].

В последние годы в клинической психиатрии предметом активного научного интереса является изучение клинко-иммунологического статуса детей с нервно-психическими расстройствами [10; 12; 17; 18; 21; 22].

Существует гипотеза о потенциальной роли дисфункции иммунной системы при аутизме. Результаты исследования клеточного иммунитета на небольшом количестве пациентов с РАС, показали, что у детей с синдромом Каннера отмечалось повышение абсолютного количества Т-цитотоксических и лимфоцитоподобных НК клеток, что может свидетельствовать об активации иммунитета, длительности и тяжести течения хронического процесса [5; 6].

Также у лиц с РАС отмечаются изменения гуморального иммунитета. Есть мнение, что низкий уровень иммуноглобулинов (Ig), а именно снижение IgM и IgG имеет корреляцию с тяжестью поведенческих симптомов [42]. Хотя роль снижения общего уровня иммуноглобу-

линов является неясной, вполне возможно, что дефект в общем сигнальном пути приводит к изменениям развития нервной и иммунной систем [7; 13; 38]. Результаты исследования гуморального иммунитета на небольшом количестве пациентов с РАС выявили, что показатели уровней IgM и IgA достоверно выше у детей с атипичным аутизмом, чем при синдроме Каннера, но не выходят за пределы референсных значений, что может свидетельствовать об обострении хронического расстройства или остром воспалительном процессе [5; 6].

Уровень активации иммунных факторов значительно варьирует в зависимости от остроты, стадии степени прогрессивности, тяжести заболевания. Ряд исследований показали вовлеченность иммунных механизмов в патогенез заболеваний экзогенного и эндогенного генеза. Так, у детей с нарушениями развития нервной системы было выявлено повышение в сыворотке крови ферментативной активности лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), функциональной активности  $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора ( $\alpha 1$ -ПИ) – белка острой фазы воспаления [8; 12; 15; 19].

Дальнейшие исследования по изучению иммунологических показателей, в том числе уровня аутоантител (аАТ) к нейроспецифическим антигенам – S-100B и основному белку миелина (ОБМ), показало, что их изменения сопровождают тяжелые болезненные состояния у детей с РАС, подтвердило взаимосвязь между тяжестью психического состояния и уровнем активации иммунной системы. Отмечалось значительное повышение активности ЛЭ и  $\alpha 1$ -ПИ, уровень аАТ к S-100B, ОБМ не превышал контрольные значения, что, возможно, свидетельствовало о меньшей выраженности патологических процессов у детей с РАС на момент обследования с относительной стабильностью в клиническом состоянии. Полученные результаты позволили считать, что маркерами тяжести заболевания могут быть повышение уровня активности ЛЭ, острофазных белков – маркеров воспаления. В дальнейшем это может быть использовано для диагностики, оценки эффективности лечения [8; 9; 11; 14; 15; 18; 19; 21; 22; 23].

Помимо повышенного уровня ЛЭ и острофазных белков, у пациентов с РАС могут выявляться и другие изменения иммунологических показателей в спектре цитокинов: повышение в плазме макрофагального ингибирующего фактора (MIF), снижение бета-трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ ); лептина, которые отражают тяжесть аутистических расстройств [1; 7].

В последнее время все больше обсуждается гипотеза об инфекционной и токсической причине аутизма. Изменение показателей клеточного иммунитета, таких как уменьшение активности НК клеток, понижение процентного количества Т-хелперов, повышение интерлейкинов (IL), активация тучных клеток, увеличивают чувствительность нервной системы детей с РАС к действию различных токсических веществ [7; 13; 19; 38].

Зарубежными и отечественными исследованиями была заложена аутоиммунная теория возникновения РАС после того, как в крови пациентов был обнаружен высокий уровень аутоантител к различным антигенам мозга:

глиальному фибриллярному кислому протеину (ГФКБ), основному белку миелина (ОБМ), нейрофиламентным белкам (БНФ), фактору роста нервов (ФНР), рецептору серотонина [2; 15; 30; 47; 49].

Пока не определены причины, вызывающие возрастание уровня аутоантител к нейрогенам у больных с РАС. Возможно, оно является следствием проникновения антигенов мозга в кровь через поврежденный гематоэнцефалический барьер, попадающие в кровь они инициируют иммунные реакции, в частности соответствующие антитела. Наоборот, повышение их является следствием внутричерепного синтеза, наличием общих антигенных детерминант между вирусами, микроорганизмами, белками мозга или нарушениями в самой иммунной системе [15].

Повышение уровня аутоантител к нейрогенам не является специфическим для заболеваний аутистического спектра, наблюдается не у всех пациентов и зависит от клинических особенностей. Высокий уровень аутоантител выявляется у пациентов с тяжелыми формами и в стадии обострения заболевания с психотическими реакциями [12]. Возможно, этим можно предположить потенциальную патогенетическую роль аутоантител в нарушении развития и функционирования нервной системы [15].

Широко обсуждаются гипотезы, связывающие манифестацию аутистических проявлений с воздействием ртутьсодержащих консервантов, содержащихся в некоторых вакцинах, в частности тимеросала. Единого мнения в отношении роли ртутьсодержащих вакцин не существует, исследователи занимают противоречивые позиции. Так, одни предполагают, что вирусные антигены, содержащиеся в вакцинах, инициируют синтез антител, которые могут перекрестно реагировать и с антигенами мозга, но при наличии генетической уязвимости, запуская аутоиммунные реакции. Другие считают, что токсическое действие на нервную систему оказывает ртутьсодержащий консервант тимеросал, добавляемый в вакцины, также и в этом случае важную роль играет генетический фактор, определяющий предрасположенность к развитию аутоиммунных заболеваний [15].

Время проведения стандартной вакцинации ребёнка может совпасть с моментом, когда родители впервые замечают его аутистические симптомы. Беспочвенно по поводу роли вакцин привело в некоторых странах к снижению уровня иммунизации населения, что повысило риск вспышек заболеваемости корью. При этом в

подавляющем числе научных исследований не найдено связи между MMR-вакциной и аутизмом, а также убедительных научных доказательств воздействия тимеросала на риск развития аутизма [31; 34; 37; 46].

Поскольку РАС – это заболевание полиэтиологическое, то необходимо определять тех пациентов, для которых диетотерапия будет патогенетически обоснована и не следует назначать диету неразумно. В некоторых случаях это может представлять риск для ребёнка. Так, зарубежное исследование показало, что в сравнении со сверстниками мальчики-аутисты, соблюдающие бесказеиновую диету, имели более тонкие кости [15; 41].

Таким образом, поиск специфических нейробиологических маркеров расстройств аутистического спектра: генетических, иммунологических, нейрофизиологических, биохимических позволит объективизировать состояние нервной системы, определять остроту, тяжесть патологического процесса и проводить мониторинг развития заболевания. ■

*Забозлаева И. В.* – к. м. н., доцент кафедры психиатрии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский Государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, *Телешева Л. Ф.* – д. м. н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский Государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск; *Малинина Е. В.* – д. м. н., доцент, заведующий кафедрой психиатрии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский Государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, *Пиллявская О. И.* – к. м. н., доцент кафедры психиатрии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский Государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, *Никушкина К. В.* – к. м. н., ведущий научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральского Государственного медицинского университета» Минздрава России, г. Челябинск, *Орнер И. Ю.* – к. м. н., ведущий научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральского Государственного медицинского университета» Минздрава России, г. Челябинск, *Юркина Н. В.*, аспирант кафедры психиатрии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский Государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, Автор, ответственный за переписку – *Малинина Елена Викторовна* г. Челябинск, ул. Кузнецова д. 2 «а»; [malinina.e@rambler.ru](mailto:malinina.e@rambler.ru), [zabazl@mail.ru](mailto:zabazl@mail.ru)

## Литература:

1. *Башина В. М., Горбачевская Н. Л., Ключник Т. П., Симашкова Н. В.* Возрастной фактор в патогенезе инфантильного аутистического психоза // *Исцеление: Альманах*. – Вып. 2. – М., 1995. – С. 440 – 444.
2. *Вартамян М. Е., Колясина Г. И.* Точка зрения психиатра на нейроиммуномодуляцию: нейроиммунное взаимодействие и его механизмы. В кн.: *Биологическая психиатрия*. – М.: Издательский дом «РМ-Вести», 1999. – С. 323 – 331.
3. *Ворсанова С. Г., Юров И. Ю., Соловьев И. В., Юров Ю. Б.* Гетерохроматиновые районы хромосом человека: клиничко-биологические аспекты. – М.: Медпрактика. – 2008. – 300 с.
4. *Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б., Сильванович А. П., Демидова И. А., Юров И. Ю.* Современные представления о молекулярной генетике и геноме аутизма //

- Фундаментальные исследования. – 2013. – № 4–2. – С. 356–367.
5. Забозлаева И.В. Показатели иммунитета у детей с аутистическими расстройствами. // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9 (18), №2 (2). – С. 26–29.
  6. Забозлаева И.В., Телешева Л.Ф., Малинина Е.В. и др. Иммунологические показатели у детей с расстройствами аутистического спектра. // Уральский медицинский журнал. Психиатрия. – 2015. – № 8 (131). – С. 39–43.
  7. Ишханова С. Ю., Маслова О. А., Ермакова С. А., Ключник Т. П. Аутоантитела к нейротрофинам при дисгенезиях мозга // Материалы 9-й научно-практической конференции неврологов «Нейроиммунология». – Санкт-Петербург, 24–27 апреля 2000. – С. 51–52.
  8. Каримова Х.М., Намазова-Баранова Л.С., Мамедьяров А.М. и др. Некоторые иммунологические показатели у детей с задержкой психомоторного развития вследствие перинатального поражения центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т. 8. – № 2 – С. 57–63.
  9. Ключник Т.П., Сергиенко Н.С., Даниловская Е.В. и др. Аутоантитела к фактору роста нервов при нарушениях психического развития детей раннего возраста // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. – 1999. – Т. 99. – Вып. 6. – С. 44–47.
  10. Ключник Т.П., Сиряченко Т.М., Сарманова З.В., Отман И.Н., Душин А.М. Иммунологические реакции при различных формах психической патологии // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109. – Вып. 4. – С. 55–58.
  11. Ключник Т.П., Калинина М.А., Сарманова З.В. и др. Динамика иммунологических и клинических показателей при детской шизофрении в процессе лечения // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109. – Вып. 6. – С. 46–49.
  12. Ключник Т.П., Андросова Л.В., Симашкова Н.В. и др. Состояние врожденного и приобретенного иммунитета у детей с психическими формами расстройств аутистического спектра // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111. – Вып. 8. – С. 41–45.
  13. Крыжановский Г. Н., Магаева С. В. Перспективы развития нейроиммунопатологии // Материалы 9-й научно-практической конференции неврологов «Нейроиммунология». – Санкт-Петербург. – 2000. – С. 65–66.
  14. Лобачева О.А., Ветлугина Т.П., Семке А.В. Иммунологические критерии прогноза эффективности антипсихотической терапии больных шизофренией // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 1 (76) – С. 66–70.
  15. Расстройства аутистического спектра у детей. Научно-практическое руководство/Под ред. Н.В. Симашковой. М.: Авторская академия, 2013. 264 с.
  16. Ремишидт Х. Аутизм. Клинические проявления, причины и лечение. – М – 2003. – 15.
  17. Секирина Т.П., Омельченко М.А., Румянцев А.О. Исследование продукции про- и противовоспалительных цитокинов при непсихотических расстройствах юношеского возраста // Психиатрия. – 2015. – №1 (65). – С. 24–28.
  18. Симашкова Н.В., Якупова Л.П., Ключник Т.П., Коваль-Зайцев А.А. Мультидисциплинарный клинико-биологический подход к изучению психотических форм расстройств аутистического спектра у детей // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113. – № 5 (Вып. 2). – С. 35–42.
  19. Симашкова Н.В., Махушкин Е.В., Расстройства аутистического спектра: диагностика, лечение, наблюдение. Клинические рекомендации (протокол лечения). – 2015. <http://psychiatr.ru/>
  20. Тиганов А.С., Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г., Юров И.Ю. Нестабильность генома головного мозга: этиология, патогенез и новые биологические маркеры психических болезней // Вестник РАМН. – 2012. – № 9: – С. 45–53.
  21. Шмакова О.П., Андросова Л.В., Шмакова А.А., Отман И.Н., Ключник Т.П. Клинико-иммунологические корреляции у детей и подростков с хроническими психическими расстройствами вне обострения // Психиатрия. – 2015. – №1 (65). – С. 17–23.
  22. Щербакова И.В., Козловская Г.В., Калинина М.А., Ключник Т.П. Состояние врожденного и приобретенного иммунитета у детей высокого риска возникновения шизофрении и больных шизофренией детей // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. – 2005. – Т. 105. – Вып. 11. – С. 45–49.
  23. Щербакова И.В., Калинина М.А., Козловская Г.В. и др. Иммунный статус детей с психическим дизонтогенезом // Психиатрия. – 2007. – № 5 (29). – С. 60–63.
  24. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Воинова В.Ю. и др. Диагностика сложных случаев геномных заболеваний и хромосомных аномалий у детей с использованием серийной сравнительной геномной гибридизации (array CGH): необходимость использования новейших методов молекулярной диагностики. Сложные диагностические случаи в практике детского врача // под ред. А.Д. Царегородцева, В.В. Дина. – М.: Пресс-Арт, 2010. – С. 116–132.
  25. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Куринная О.С., Сильванович А.П., Юров Ю.Б. Генетические аспекты психологических и поведенческих нарушений у детей с аутистическими расстройствами и трудностями в обучении: диагностика геномных и хромосомных нарушений с использованием ДНК-микрочипов // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 3.; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=6449> (дата обращения: 20.04.2016).
  26. Abrahams B.S., Geschwind D.H. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology // Nat. Rev. Genet. – 2008. – Vol. 9, № 5. – P. 341–355.

27. Arndt T. L., Stodgell C. J., Rodier P. M. «The teratology of autism». // *Int J Dev Neurosci* – 2005. – 23 (2–3): 189–99.
28. Benjamin M.N., Yan K, Li L. et al. Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders // *Nature*. – 2012. – Vol. 485(7397). – P 242–245.
29. Bertoglio K., Hendren R.L. «New developments in autism». *Psychiatr Clin North Am* – 2009. – 32 (1): 1–14.
30. Connolly A.M., Chez M.G., Pestronk A., Arnold S.T., Metha S., Deuel R.K. Serum autoantibodies to brain in Landau-Kleffner variant, autism and other neurologic disorders. *J. Pediatrics*. – 1999. – 134 (5): p. 1–13.
31. Doja A, Roberts W. «Immunizations and autism: a review of the literature». *Can J Neurol Sci* – 2006 – 33 (4): 341–6. PMID 17168158.
32. Eaves L.C., Ho H.H. «Young adult outcome of autism spectrum disorders». *J Autism Dev Disord* – 2008. – 38 (4): 739–47.
33. Folstein S.E., Rosen-Sheidley B. «Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder». *Nat Rev Genet* – 2001. – 2 (12): 943–55.
34. Fombonne E. «Epidemiology of pervasive developmental disorders». *Pediatr Res*. – 2009.
35. Garralda M.E., Raynaud J.P. Drain, mind and developmental psychopathology in childhood, UK, Copyright 2012 by international Association of Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions (IACAPAP) – 2012. – p. 317.
36. Gillberg C., Hellgren L. Психиатрия детского и подросткового возраста / Под ред. К. Гиллберга и Л. Хеллгрена, рус. изд. Под общей редакцией академика РАМН П.И. Сидорова; пер. со швед. Ю.А. Макковеевой. М.: «ГЭОТАР-МЕД». – 2004. – 544 с.
37. Gerber J.S., Offit P.A. «Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses». *Clin Infect Dis* – 2009 – 48 (4): 456–61. DOI:10.1086/596476. PMID 19128068. Lay summary – IDSA (2009-01-30).
38. Goines P, Judy Van de Water. Material infection and immune involvement in autism. *Trends Mol Med*. – 2011. – 17 (7): 389–394.
39. Happé F., Ronald A., Plomin R. «Time to give up on a single explanation for autism». *Nat Neurosci* – 2006. – 9 (10): 1218–20.
40. Happé F, Ronald A. «The 'fractionable autism triad': a review of evidence from behavioural, genetic, cognitive and neural research». *Neuropsychol Rev* – 2008. – 18 (4): 287–304.
41. Hediger M.L., England L.J., Molloy C.A., Yu K.F., Manning-Courtney P, Mills J.L. – 2008. «Reduced bone cortical thickness in boys with autism or autism spectrum disorder». *J Autism Dev Disord*. – 38 (5): 848–56.
42. Heuer L, Ashwood P, Schauer J, Goines P, et al. Reduced Levels of Immunoglobulin in Children With Autism Correlates With Behavioral Symptoms. *Autism Research* – 2008. – 1(5) – 275–283.
43. Hogart A., Wu D., LaSalle J.M., Schanen N.C. The comorbidity of autism with the genomic disorders of chromosome 15q11.2-q13 // *Neurobiol. Dis.* – 2010. – Vol. 38. – P 181–191.
44. Hughes J.R. A review of recent reports on autism: 1000 studies published in 2007 // *Epilepsy Behav.* – 2008. – Vol. 13, № 3. – P 425–437.
45. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases // *Curr. Genomics*. – 2008. – Vol. 7, № 9. – P. 452–465.
46. Jain A. et al. Autism Occurrence by MMR Vaccine Status Among US Children With Older Siblings With and Without Autism (англ.) // *JAMA : журнал*. – 2015. – Vol. 313, no. 15. – P 1534–1540. – ISSN 0098-7484. –doi:10.1001/jama.2015.3077
47. Lakatos P.L., Kiss L.S., Miheller P Nutritional influences in selected gastrointestinal diseases. *Dig Dis*. – 2011. – 29 (2). – P. 154–165.
48. Levy S.E., Mandell D.S., Schultz R.T Autism // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374, № 9701. – P 1627–1638.
49. Li M., Carpio D.F., Zheng Y. et al. An essential role of NF-kappa B/toll-like receptor pathway in education of inflammatory and tissue-repair gene expression by necrotic cells. *J. Immunol.* – 2001. – 166. – P. 7128–7135.
50. Lotter V. Epidemiology of autistic conditions in young children/ In: *Prevalence, Social Psychiatry*. – 1966. – № 1. – P. 124–137.
51. Manzi B., Loizzo A.L., Giana G., Curatolo P «Autism and metabolic diseases». *J Child Neurol* – 2008. 23 (3): 307–14.
52. Meyer-Lindenberg A. Introduction to topic: Autism spectrum disorders. // *Der Nervenarzt*. – 2011. – 5: P. 551–552.
53. Ozgen H.M., Hop J.W., Hox J.J., Beemer F.A., van Engeland H. «Minor physical anomalies in autism: a meta-analysis». – *Mol Psychiatry*. – 2008.
54. Paul R. «Parents ask: am I risking autism if I vaccinate my children?». *J Autism Dev Disord*. – 2009 – doi:10.1007/s10803-009-0739-y. PMID 19363650.
55. Rutter M. «Incidence of autism spectrum disorders: changes over time and their meaning». *Acta Paediatr* 94 (1): – 2005. 2–15.
56. Szpir M. «Tracing the origins of autism: a spectrum of new studies». *Environ Health Perspect* – 2006. – 114 (7): A 412–8.
57. Tuchman R. Autism // *Neurol. Clin.* – 2003. – Vol. 21(4). – P. 915–932.
58. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Ulas V.Y. et al. Cytogenetic and molecular-cytogenetic studies of Rett syndrome (RTT): a retrospective analysis of a Russian cohort of RTT patients (the investigation of 57 girls and three boys) // *Brain. Dev.* – 2001. – Vol. 23. – P 196–201.
59. Wing L., Potter D. «The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising?». – 2002. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 8 (3): 151–61.
60. White S.W, Oswald D., Ollendick T., Scahill L. «Anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorders». *Clin Psychol Rev* – 2009. – 29 (3): 216–29.