

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВОМ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

А.Л. Горбачев^{1*}, Е.А. Луговая²

¹ Северо-Восточный государственный университет, г. Магадан, Россия

² НИЦ «Арктика» ДВО РАН, г. Магадан, Россия

РЕЗЮМЕ. Проведено изучение содержания эссенциальных и токсичных химических элементов у детей, страдающих расстройством аутистического спектра (РАС). Исследуемые представляли собой социально организованную группу детей, обучающихся по адаптированным образовательным программам в «Магаданском областном центре образования № 1». Изучена группа детей (36 человек) в возрасте 3–15 лет с диагнозом «Общие расстройства психологического развития» (F84). Контрольной группой явилась группа здоровых детей школьного возраста 8–15 лет (64 человека). Уровень микроэлементов изучен спектральным анализом волос, взятых с затылочной части головы. Исследование проведено методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной аргоновой плазмой (прибор Nex ION 300D, «Perkin Elmer», США) в ООО «Микронутриенты» (Москва). В экспериментальной и контрольной группах детей не выявлено избытка токсичных элементов (ртуть, свинец, кадмий). В качестве специфических нарушений минерального обмена у аутичных детей отмечены сниженные уровни кальция, фосфора, селена, железа, йода, марганца, алюминия, хрома, кремния и высокий уровень калия. Полагаем, что дисбаланс указанных элементов у аутичных детей является следствием нарушения минерального обмена, и на этом основании выявленный комплексный дисбаланс элементов может служить индикаторными элементами РАС у детей в условиях г. Магадана.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети, расстройства аутистического спектра (РАС), микроэлементы.

ВВЕДЕНИЕ

Расстройства аутистического спектра (РАС) представляют собой группу психо-неврологических заболеваний без установленной этиологии (Matelski, Vande Water, 2016). Расстройства аутистического спектра характеризуются триадой симптомов: нарушением вербальной и невербальной коммуникации, нарушением социального взаимодействия и аномально стереотипным поведением (Шпицберг, 2013; Skalny et al., 2017a; Bjorklund et al., 2018a).

Распространенность аутизма в разных странах широко варьирует в зависимости от уровня медицины, диагностических критериев, возраста обследованных (Williams et al., 2006; Филиппова, Барыльник, 2014). Но в целом уровень аутизма во всем мире угрожающе нарастает (Zablotsky et al., 2015; Bjorklund et al., 2018a), и за последнее десятилетие его рост ранжируется от 50 до

2000% (Kopetz, Endowed, 2012). Предполагается, что тенденция к росту сохранится, и уже через несколько десятилетий число детей с РАС составит половину и более. Таким образом, масштаб аутистических нарушений и прогресс их развития настолько велики, что речь идет об угрозе разрушения общественного интеллекта.

Аутизм – не просто психическая аномалия, это полифункциональное, многофакторное нарушение, в основе которого лежат неврологические, травматологические, иммунологические, биохимические, эндокринные и другие проблемы (Hoover, 2015; Bjorklund et al., 2016). Считается, что аутизм возникает на базе генетической предрасположенности, которая реализуется при определенных негативных обстоятельствах (Шпицберг, 2016).

Расстройства аутистического спектра встречаются в странах всего мира вне зависимости от

* Адрес для переписки:

Горбачев Анатолий Леонидович

E-mail: gor000@mail.ru

расовой принадлежности, географии, этнических групп и социальной среды. По-видимому, существует некий комплексный фактор, объединяющий несколько причин, инициирующих аутизм, одна из которых является доминантной. Учитывая глобальный характер распространения аутизма, можно полагать, что эта причина должна быть общей для всего современного общества.

В о - п е р в ы х, аутизм можно рассматривать как болезнь информационного мира. Существует точка зрения, что аутизм, т.е. уход ребенка в свой внутренний мир, – это аутичный тип защиты от избытка внешней информации, что является общей проблемой современного мира (Шпицберг, 2016).

В о - в т о р ы х, ведущим фактором, своеобразным триггером, запускающим психо-неврологические расстройства и нарушения социально-поведенческих реакций, можно считать загрязнение окружающей среды (эпигенетический фактор). В ряде исследований в поддержку гипотезы о нарастании частоты аутизма рассматривают патологическое воздействие на развивающийся организм (мозг) экологических поллютантов: гербицидов, пестицидов, некоторых пищевых продуктов, инфекционных агентов (Dominiques et al., 2016).

Показано, что РАС может вызываться загрязнением окружающей среды металлами и металлоидами (свинец, ртуть, алюминий, кадмий и мышьяк) (Skalny et al., 2017a, 2018a). Причем в зависимости от биогеохимических характеристик территории и уровня техногенных нагрузок будет проявляться специфическое действие региональных нейротоксинов.

Многие исследования посвящены изучению роли ртути в развитии аутизма (Mutter, 2005; Desoto, Hitlan, 2007; Scahill, Bearss, 2009; Kern et al., 2015, 2016; Mostafa et al., 2016; Skalny et al., 2017a,b; Bjørklund et al., 2017; Bjørklund et al., 2018a). Существует даже точка зрения, что аутизм представляет собой своеобразную форму ртутной интоксикации – novel form of Hg poisoning (Bernard et al., 2001; Yassa, 2014). Высокая распространенность РАС в Китае, Гонконге, Южной Корее, США может быть связана с диетическим предпочтением населением морепродуктов и рыбы, ткани которых аккумулируют метилртуть мирового океана.

Субъективность диагностики РАС, основанной на поведенческих реакциях, вызывает необ-

ходимость в объективных тестах на определение медико-биологических маркеров аутизма. За последние десятилетия исследователи получили широкий спектр биомаркеров РАС, часто коррелирующих с тяжестью аутизма, которые включают метаболические, генетические признаки и нарушения нейровизуализации (Bjorklund et al., 2018b). Однако на сегодняшний день надежных диагностических биомаркеров для оценки РАС нет (El-Ansary et al., 2018). У аутичных детей отмечены нарушения различных биохимических параметров. В частности, наблюдаются отклонения уровня нейротрансмиттеров (серотонин, триптофан), нейрогормонов (окситоцин, вазопрессин), отмечен дисбаланс стрессовых гормонов и их предшественников (кортизол, дофамин, адреналин и норадреналина), половых гормонов (Kaluzna-Czaplinska et al., 2017; Bjorklund et al., 2018b); обсуждается роль мелатонина (Geoffray et al., 2016).

Данные биохимии свидетельствуют, что на протекание РАС существенное воздействие оказывает баланс витаминов (витамин Д) и микроэлементов (Cannell, 2017; Kocovska et al., 2017; Vinkhuyzen et al., 2017; Bjorklund et al., 2019).

Изучение элементного статуса организма аутистов может прояснить механизмы формирования аутизма, а элементная характеристика людей с РАС может быть диагностическим маркером аутизма. Кроме того, витамины и минеральные добавки, наряду с неврологическими и психологическими методами лечения расстройств аутистического спектра, считаются наиболее используемыми препаратами для коррекции РАС (Скальная и др., 2018; Bjorklund et al., 2018a,b). Этот факт усиливает роль питания не только как потенциального этиологического фактора аутизма, но и как метода его профилактики и коррекции.

В инициации и патогенезе РАС отмечено участие токсичных элементов (ртуть, кадмий, свинец, алюминий), а также дефицит и избыток эссенциальных микроэлементов, например, избыток селена (Blaugrock-Busch et al., 2012; Skalny, 2013; Bjorklund, 2013; Mold et al., 2018; Tinkov et al. 2019; Ivanovski et al., 2019). Однако, несмотря на активные исследования в области неорганической биохимии, посвященные связи химических элементов с развитием РАС, общих закономерностей не установлено, что может быть обусловлено региональной спецификой биогеохимической среды.

Ц е л ь р а б о т ы – расширить представление о вариациях элементного статуса аутичных детей путем изучения уровня макро- и микроэлементов у детей, страдающих расстройством аутистического спектра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемые представляли собой социально организованную группу детей (режим дня, питание), обучающихся по адаптированным образовательным программам в «Магаданском областном центре образования № 1» (МОЦО 1). С помощью детского врача психиатра МОЦО 1 для исследования отобрана группа детей с диагнозом «Общие расстройства психологического развития» (F84), включающая несколько типов РАС: детский аутизм (18 чел.), нетипичный аутизм (10 чел.), синдром Аспергера (8 чел.).

Работа одобрена комиссией по биоэтике Института биологических проблем Севера ДВО РАН. Исследование детей было поддержано родителями, и начальные стадии (анкетирование, взятие волос) проходили при их участии. Каждый родитель дал письменное согласие на участие ребенка в исследовании.

Изучен элементный профиль (содержание в волосах макро- и микроэлементов (биоэлементов) у 36 детей с РАС в возрасте от 7 до 15 лет: 9 девочек и 27 мальчиков. Контрольной группой явилась группа здоровых детей школьного возраста от 8 до 15 лет (64 чел.). Последующий анализ элементного профиля детей не выявил достоверных гендерных и возрастных различий в содержании элементов, поэтому проведен общий анализ элементного статуса детей без учета пола и возраста.

Исследование содержания биоэлементов в организме детей проведено на основании анализа волос из затылочной части головы методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной аргонной плазмой (прибор NexION 300D, «Perkin Elmer», США) в ООО «Микронутриенты» (Москва). Пробоподготовку и химический анализ образцов волос проводили в соответствии с методическими указаниями (МУК 4.1.1482-03, 4.1.1483-03), разработанным Минздравом РФ в 2003 г.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием программы пакета IBM SPSS Statistics 21 с применением непараметрических методов (критерии Манна–Уитни). Рассчитывали медианы (Me),

центильные интервалы (P₂₅–P₇₅). Межгрупповые различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучению обмена химических элементов при аутизме посвящено значительное число работ, но лишь в отдельных исследованиях выявлены взаимосвязи между проявлением аутизма и содержанием в организме определенных биоэлементов (Скальная и др., 2017). В частности, в исследованиях E. Vlaugock-Busch, O. Amin, H. Des-soki, T. Rabah (2012) показано, что в волосах детей с аутизмом фиксируется повышенное содержание хрома, меди, ртути, никеля и свинца, что коррелирует с симптомами расстройств аутистического спектра. Одновременно с этим, у детей с РАС отмечены сниженные уровни кальция, магния, железа, йода, марганца, цинка и селена.

Сходные результаты по элементному дисбалансу обнаружены в исследованной нами группе детей с различными формами РАС: в волосах детей выявлены сниженные уровни кальция, фосфора, селена, железа, йода, марганца, алюминия, хрома, кремния и высокий уровень калия.

Кальций и магний. У 60% исследованных детей в разной степени отмечено низкое содержание кальция и магния. Пониженный статус кальция и магния в организме является региональной характеристикой жителей г. Магадана, что обусловлено использованием населением чрезвычайно мягкой питьевой воды (Горбачев и др., 2003).

Данные по магнию в обеих группах были сопоставимы. У аутичных детей содержание магния составило 15 (11,84–17,77) мкг/г, у детей контрольной группы – 17,3 (12,9–25,1) мкг /г.

Однако содержание кальция в волосах детей с РАС – 193,5 (140–235,6) мкг – было существенно ниже относительно группы контроля – 284,58 (220,85–415) мкг ($p < 0,05$).

Низкий уровень кальция у аутичных детей можно расценивать в качестве специфического (маркерного) признака минерального обмена.

Фосфор. Практически у всех исследованных детей с РАС отмечено пониженное содержание фосфора: у 46% его уровень находился на нижнем пределе нормы, у 54% детей отмечено понижение фосфора. Медиана фосфора у детей с РАС составила 108 (100,5–118,25) мкг/г относительно 151,8 (132,6–169,4) мкг/г у детей контрольной группы ($p > 0,05$).

Уровень фосфора отражает функциональное состояние гепато-билиарной системы. Полагаем, что низкие значения фосфора у детей с РАС связаны с медикаментозными (фармакологическими) нагрузками на организм болеющих детей и не могут быть биомаркером аутизма.

Калий и натрий. При хроническом стрессе, независимо от его природы, наблюдается тенденция к повышению натрия и калия. Избыток калия в организме отмечается при неврозах, повышенной физической активности (Агаджанян, Нотова, 2005). Повышенное содержание калия в волосах часто наблюдается при нейроциркуляторной дистонии, целиакии (непереносимость глютена), дегенеративных заболеваниях нервно-мышечной системы. Указанные патофизиологические проявления характерны для детей с РАС.

Так, у детей с РАС и в контрольной группе наблюдали дисбаланс натрия и калий. У большинства детей уровень элементов приближался к нижней границе нормы. Наряду с этим отмечены также повышенные показатели натрия и калия. Содержание натрия в волосах аутичных детей – 134 (60,24–856,25) мкг/г и детей из контрольной группы – 133,7 (72,42–498,2) мкг/г было сравнимо. Но содержание калия у детей с РАС – 233,5 (70,81–942,75) мкг/г существенно превышало его концентрацию у детей контрольной группы – 72,21 (33,35–288,05) мкг/г ($p < 0,05$). Это наблюдение можно рассматривать в качестве специфического нарушения минерального обмена при аутизме, и высокий уровень калия в волосах аутичных детей может быть диагностическим признаком РАС.

Йод – полифункциональный элемент, дефицит которого в плодном периоде и в раннем постнатальном онтогенезе способен нарушить структурно-функциональную дифференцировку мозга.

Магадан находится в приморском регионе и, несмотря на насыщенность биосферы йодом, у жителей проявляются признаки йоддефицитных состояний (Горбачев и др., 2004). У исследованных детей с РАС существенных отклонений в содержании йода не отмечено. Это, по-видимому, связано с организованным, сбалансированным питанием (наличие в меню рыбных блюд и морской капусты).

По данным литературы, дефицит йода в организме соответствует его содержанию в волосах на уровне 0,15–0,2 мкг/г (Momcilovic et al., 2014;

Горбачев, Скальный, 2015). Собственный анализ показал, что содержание йода у детей с РАС находится на нижней границе нормы, и может свидетельствовать о преддефиците йода у аутичных детей. Сходные результаты по содержанию йода в волосах характерны и для детей контрольной группы: 0,345 (0,270–0,721) мкг/г.

Согласно литературным данным, в волосах детей с РАС отмечается или дефицит йода, или тенденция к его понижению (Adams et al., 2006; Skalny et al., 2017a). По мнению Adams и коллег, недостаток йода предполагает нарушения тиреоидной функции щитовидной железы, влияющей на развитие речи и когнитивных навыков.

Таким образом, пониженное содержание йода у детей с РАС в комплексе с дисбалансом других биоэлементов в условиях магаданского региона может быть основой развития расстройств аутистического спектра и маркерным элементом признаком аутизма.

Селен. По литературным сведениям, у детей с РАС отмечены отклонения в содержании селена: его повышение или понижение, зависящие от возраста детей (Skalny et al., 2017a, 2018, 2018b, 2018c). По нашим данным, в экспериментальной группе детей относительно контроля отмечено пониженное содержания селена: его уровень в группе детей с РАС составил 0,48 (0,44–0,52) мкг/г, в контрольной – 0,62 (0,43–1,22) мкг/г ($p < 0,05$). Вследствие многогранной физиологической роли селена, включающей в себя антиоксидантные свойства, поддержание работы иммунной системы, участие в синтезе тиреоидных гормонов, нейтрализации токсического действия тяжелых металлов (Горбачев и др., 2002), его пониженный уровень в группе детей с РАС может являться провоцирующим фактором расстройств аутистического спектра, сопровождать их течение и быть маркерным признаком аутизма.

Железо. По данным литературы, у детей с РАС отмечена тенденция к увеличению железа и алюминия (Skalny et al., 2017a). По нашим данным, выявлена противоположная картина: у детей с РАС, установлено пониженное содержание железа – 14,35 (12,78–16,83) мкг/г – относительно контрольной группы – 19,69 (14,5–26,84) мкг/г ($p < 0,05$). Низкие показатели железа могут быть основой развития анемии.

Существует аргументированное мнение, что дефицит железа у детей с РАС – сопутствующая патология, вызванная стереотипной пищевой из-

бирательностью (Pivina et al., 2019). Недостаток железа часто сопровождается синдромом дефицита внимания или гиперактивность и расстройства аутистического спектра, и связь между дефицитом железа и аутизмом задокументирована (Sidrak et al., 2014; Bener et al., 2017). Однако данные, характеризующие уровень железа и его обмен у аутичных детей, неоднозначны. Это касается различий в уровне ферритина, трансферрина, гемоглобина, наличия железодефицитной анемии и других параметров (Костина, 2018). Полагаем, что пониженное содержание железа у детей с РАС относительно контроля может быть индикаторным признаком аутизма.

Алюминий. Токсическое действие алюминия на мозг ребенка и развитие РАС связывают с использованием педиатрических вакцин, содержащих алюминиевый адъювант (Tomljenovic, Shaw, 2011; Seneff et al., 2012). Упоминания аутизма стали встречаться чаще в период, когда ртуть (тимеросал) постепенно удаляли из вакцин, а присутствие алюминиевого адъюванта нарастало (Seneff et al., 2012). По данным VAERS (Система отчетности по побочным реакциям на вакцины), алюминий, вероятно, опасней ртути, и растущее использование вакцин с алюминиевым адъювантом прямо коррелирует с ростом распространенности РАС (Mold et al., 2018).

В литературе отмечается увеличенное содержание алюминия в волосах детей 3–5 лет с разными формами РАС (Skalny et al., 2017a). Нами установлены статистически значимые различия в содержании алюминия у аутичных и здоровых детей: Содержание алюминия у детей с РАС составило 4,68 (3,96–6,37) мкг/г, у детей контрольной группы – 13,98 (10,76–17,98) мкг/г. Этот факт является парадоксальным, однако низкие показатели алюминия у детей с аутизмом отмечались и раньше (Adams et al., 2006). Учитывая дозозависимый эффект биологически активных веществ (Подколзин, Гуревич, 2002), считаем, что даже пониженный уровень нейротоксичного алюминия при определенном соотношении с другими биоэлементами может быть фактором аутизма.

Ртуть. Проведенные ранее исследования жителей (включая детей) приморских поселков Магаданской области и Чукотки выявили повышенное содержание в волосах ртути, свинца (Горбачев, 2016). Несмотря на уязвимость детского организма в плане воздействия тяжелыми

металлами, у обследованных детей с РАС и в контрольной группе повышенного содержания ртути в волосах не выявлено. При биологически допустимом уровне в волосах 5,0 мкг/г (Горбачев, 2016), концентрация ртути у аутичных детей составила 0,105 (0,039–0,204) мкг/г относительно 0,175 мкг/г (0,034–2,310) у детей контрольной группы.

Следует отметить, что в недавних исследованиях также не обнаружено групповых различий в содержании ртути в волосах детей, страдающих РАС (Skalny et al., 2017b), и не установлено взаимосвязей между содержанием ртути в волосах и клиническими проявлениями РАС (Скальная и др., 2018), что предположительно связывают с секвестрацией ртути в нервной ткани (Kern et al., 2016). Таким образом, в волосах детей с РАС не выявлено избытка ртути, и в этом плане ртуть не является индикаторным элементом РАС у детей в условиях г. Магадана.

Но безопасного уровня токсических элементов, тем более для детского организма, по видимому, не существует. И вопрос о критических уровнях ртути, равно как и алюминия, способных вызвать нейротоксический эффект, является открытым вопросом.

Марганец. Для организма человека марганец – эссенциальный элемент, однако у некоторых групп населения (беременные женщины, дети) марганец может проявлять нейротоксичные свойства и являться фактором РАС (Bjorklund et al., 2018). При нейровоспалении, которое связывают с развитием РАС, отмечено увеличение в крови ряда элементов (железо, медь, кадмий), включая и марганец (Skalny et al., 2018a). Марганец является ключевым элементом для активации ферментов (сем. фосфатидилинозитол-3-киназа), необходимых для поддержания функций головного мозга (Скальная, Скальный, 2015; Soldin, Aschner, 2007). Низкий уровень марганца в крови ассоциирован с развитием эпилепсии, повышенной судорожной готовности мозга, и может приводить к задержке психо-речевого и моторного развития (Скальная, Скальный, 2015).

По данным проведенного исследования, повышенного уровня марганца у детей с РАС не зафиксировано, большинство показателей приближались к нижнему пределу нормы, пониженный уровень отмечен у 25% детей. Но содержание марганца в волосах аутичных детей – 0,218 (0,1815–0,354) мкг/г – было достоверно ниже от-

носителем контрольной группы – 0,517 (0,371–0,824) мкг/г.

Таким образом, низкие концентрации марганца в организме детей с РАС могут быть причинным фактором нарушения нейрохимических процессов в центральной нервной системе, а марганец является индикаторным элементом РАС.

Медь. К настоящему времени известно более десяти ферментов, в которых медь выступает в качестве кофактора. В частности, медьсодержащий фермент моноаминоксидаза участвует в обмене нейромедиаторов: дофамина, норадреналина и адреналина, а также в преобразовании серотонина (5-гидрокситриптофана). При дефиците меди и низкой активности моноаминоксидазы нарушается синтез катехоламинов и нейропептидов, что сопровождается психо-эмоциональной лабильностью, тревожными расстройствами. В отечественных и зарубежных публикациях отмечается, что дефицит меди у детей может приводить к психо-эмоциональному истощению, задержке психо-речевого и моторного развития и сопровождает расстройства аутистического спектра. По данным А.В. Скального и коллег, в волосах детей с РАС отмечается тенденция к понижению меди (Skalny et al., 2017a). Эти сведения дополняются данными, указывающими, что нарушения социального поведения и развитие аутизма могут быть ассоциированы с низкой активностью медьсодержащих ферментов – моноаминоксидазы (Godar et al., 2014; Скальная, Скальный, 2015).

Согласно нашим данным, у 38% аутичных детей отмечены низкие значения меди. Ее концентрация составила 9,175 (8,14–10,28) мкг/г относительно контроля – 8,691 (7,42–10,33) мкг/г. Статистически значимых различий с контрольной группой не установлено.

Цинк. Этот элемент – антагонист меди и в этом плане цинк является минеральным протектором развития аутизма (Bjørklund, 2013).

Соотношение Zn/Cu – одна из важнейших биохимических констант человека. Нормальное отношение в крови цинка к меди у детей и взрослых составляет примерно 1:1 (Bjørklund et al., 2018b). Дефицит цинка, усиленный повышенным уровнем меди, и, следовательно, низкое соотношение цинк/медь, является общим параметром у детей с РАС (Crăciun et al., 2016).

Дефицит цинка влияет на ряд белковых молекул в мозге и приводит к гипотонии, судоро-

гам и «аутичному» поведению. Статистика свидетельствует, что до 50% пациентов с аутизмом в возрасте от 0 до 3 лет имели дефицит цинка по сравнению с менее чем 1% у здоровых пациентов (Yasuda et al., 2011). Показано, что дефицит цинка у детей может эпигенетически способствовать патогенезу аутизма (Yasuda et al., 2011; Bjørklund, 2013; Grabrucker et al., 2014; Skalny et al., 2017), а назначение цинка детям с аутизмом может улучшить их внимание, стабилизировать гиперактивность (Grabrucker et al., 2014).

Согласно нашим данным, у 31% детей с РАС отмечено незначительное понижение в волосах цинка: 150,5 (112,25–172) мкг/г относительно 161,8 (140,2–180,85) мкг/г у детей контрольной группы. Понижение цинка предполагает нарушение соотношения Zn/Cu и может быть индикаторным признаком РАС.

Кремний. У аутичных детей отмечено значимое понижение кремния. Его содержание у детей с РАС составило 14,36 (5,37–29,28), тогда как у детей контрольной группы – 21,8 (15,02–36,78) мкг/г ($p < 0,05$).

Нарушения, связанные с пре(дефицитом) кремния в организме человека, в литературе не отмечены (Оберлис и др., 2008; Сапожников, Гордова, 2013). По-видимому, понимание физиологических эффектов низких концентраций кремния в биологических тканях следует искать в межэлементных взаимодействиях кремния.

Хром. Были отмечены различия в содержании хрома у детей экспериментальной и контрольной групп. У детей с РАС уровень хрома – 0,18(0,12–0,23) мкг/г – был достоверно ниже относительно контроля – 0,58(0,36–1,02) мкг/г.

Известно, что недостаток хрома приводит к нарушению толерантности к глюкозе, вызывая резистентность к инсулинзависимой утилизации сахара крови (Anderson et al., 1997). В литературе есть сведения о связи аутизма с дефицитом хрома (Скальная и др., 2017). На основании собственных данных, свидетельствующих о низком содержании хрома в волосах аутичных детей, можно предполагать возможность развития у детей с РАС (пре)диабетических состояний, сопровождающих течение аутистических расстройств.

ВЫВОДЫ

Элементный анализ волос в группе детей с диагнозом «Общие расстройства психологического развития» (F84) не выявил в организме де-

тей избытка токсичных элементов (ртуть, алюминий, свинец, кадмий). Более того, содержание алюминия, свинца и кадмия у детей с РАС оказалось пониженным.

В качестве специфических нарушений минерального обмена у аутичных детей отмечены сниженные уровни кальция, фосфора, селена, железа, йода, марганца, алюминия, хрома, кремния и высокий уровень калия.

При интерпретации элементного статуса детей с РАС необходимо принимать во внимание, что дисбаланс отдельных элементов и особенно минерального обмена у детей с РАС могут быть как причинным фактором РАС (биогеохимическая среда, питание, фармакология), так и следствием «поломки» минерального обмена, вызванного нарушением нейрохимических процессов, сопровождающих расстройства аутистического спектра.

Учитывая, что в биосфере исследуемого региона не установлено отклонений указанных «дефицитных» элементов, а их содержание у детей контрольной группы находится в области референтных значений, полагаем, что дисбаланс указанных элементов у детей с РАС является следствием нарушения минерального обмена. На этом основании показатели кальция, селена, железа, марганца, алюминия, хрома, кремния и калия могут быть биомаркерами (индикаторными элементами) аутизма у детей в условиях северного региона.

Различия литературных данных по элементному статусу аутичных детей объяснимы несколькими причинами: геохимическими характеристиками региона, особенностями питания (структура и качество макро- и микронутриентов), разнообразием форм аутистических расстройств (этиология и патогенез), возрастом исследуемых и, наконец, индивидуальными особенностями минерального обмена. Исходя из априори различного химического состава внешней среды разных регионов и непредсказуемой комбинации возможных причин аутизма, полагаем, что выведение общего элементного знаменателя у детей, страдающих РАС, является сложным вопросом медицинской элементологии.

ЛИТЕРАТУРА

Агаджанян Н.А., Нотова С.В. Элементный статус волос на этапах развития стрессорной реакции организма. Вестник Оренбургского государственного университета. 2005; 11 (Прил.):59–61.

Горбачев А.Л. Ртуть как приоритетный загрязнитель окружающей сред: уровень ртути и других токсичных элементов в организме аборигенных жителей Северо-Востока России. Микроэлементы в медицине. 2016; 17(2):3–9.

Горбачев А.Л., Ефимова А.В., Луговая Е.А. Эндемический зоб у детей г. Магадана. Эпидемиология, экологические факторы. Магадан: Изд-во СМУ, 2004. 106 с.

Горбачев А.Л., Ефимова А.В., Луговая Е.А., Бульбан А.П. Особенности элементного статуса жителей различных природно-географических территорий Магаданского региона. Экология человека. 2003; 6:12–16.

Горбачев А.Л., Скальный А.В. Содержание йода в волосах как показатель йодного статуса на индивидуальном и популяционном уровнях. Микроэлементы в медицине. 2015; 16(4):41–44.

Костина О.В. Роль железа в патогенезе расстройств аутистического спектра у детей. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17(4):281–286. DOI: 10.15690/vsp.v17i4.1920.

Подколзин А.А., Гуревич К.Г. Действие биологически активных веществ в малых дозах. М.: Изд-во КМК, 2012. 170 с.

Скальная А.А., Бердалин А.Б., Кабки Б.Х. (Бассан Хан), Жегалова И.В. Взаимосвязь между клиническими параметрами и элементных статусом детей с аутизмом до и после лечения. Микроэлементы в медицине. 2017; 18(4):41–48.

Скальная М.Г., Скальный А.В. Микроэлементы: биологическая роль и значение для медицинской практики. Сообщение 1. Медь. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2015; 1:15–28.

Скальная М.Г., Скальный А.В. Микроэлементы: биологическая роль и значение для медицинской практики. Сообщение 3. Марганец. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2015; 3:14–23.

Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б. Эпидемиология аутизма: современный взгляд на проблему. Социальная и клиническая психиатрия. 2014; 24(3):96–101.

Шпицберг И.Л. «Аутоподобный» тип адаптации к внешнему миру – особенности развития механизмов восприятия у детей с диагнозом детский аутизм, а также при других вариантах дизонтогенеза, сопровождающихся особенностями развития аутистического спектра. Сборник научных статей по материалам науч.-практич. конф. «Раннее развитие и коррекция: теория и практика» (Москва, 7–9 апреля 2016) М.: Изд-во «Юкод», 2016. С. 318–326.

Шпицберг И.Л. Коррекция нарушений развития сенсорных систем у детей с расстройствами аутистического спектра. Аутизм и нарушение развития. 2013; 2(41):33–44.

Adams J., Holloway C., George F., Quig D. Analyses of toxic metals and essential minerals in the hair of arizona children with autism and associated conditions, and their mothers. Biol. Trace Elem. Res. 2006; 110(3):193–209. <https://doi.org/10.1385/BTER:110:3:193>

Bener A., Khattab A.O., Bhugra D., Hoffmann G.F. Iron and vitamin D levels among autism spectrum disorders children. Ann. of Afr. Med. 2017. 16(4):186 DOI: 10.4103/aam.aam_17_17.

Bernard S., Enayati A., Redwood L., Roger H., Binstock T. Autism: Hg poisoning. Med. Hypotheses. 2001. 56(4):462–471.

- Bjorklund G. The role of zinc and copper in autism spectrum disorders. Review. *Acta Neurobiol. Exp.* 2013; 73:225–236.
- Bjorklund G., Dadar M., Mutter J., Aaseth J. The toxicology of mercury: Current research and emerging trends. *Environmental research.* 2017; 15:545–554. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.051>
- Bjorklund G., Meguid N., El-Ansary A. et al. Diagnostic and Severity-Tracking Biomarkers for Autism Spectrum Disorder. *Journal of Molecular Neuroscience.* 2018b;66(4):492–511.
- Bjorklund G., Saad K., Chirumbolo S. et al. Immune dysfunction and neuroinflammation in autism spectrum disorder. *Acta Neurobiol. Exp.* 2016; 76:257–268.
- Bjorklund G., Waly M. I., Al-Farsi Y., et al. The role of vitamins in autism spectrum disorder: what do we know? *J. of Mol. Neurosci.* 2019; 1–15. <https://doi.org/10.1007/s12031-018-1237-5>.
- Bjorklund G., Skalny A.V., Rahman M.M., Dadar M., Yassa H.A., Aaseth J., Skalnaya M.G., Tinkov A.A. Toxic metal (loid)-based pollutants and their possible role in autism spectrum disorder. *Environ Res.* 2018a; 166:234–250.
- Blaurock-Busch E., Amin O., Dessoki H., Rabah T. Toxic metals and essential elements in hair and severity of symptoms among children with autism. *Maedica.* 2012; 7(1):38–48.
- Cannell J.J. Vitamin D and autism, what's new? *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2017; 18(2):183–193. DOI: 10.1007/s11154-017-9409-0. Review.
- Crăciun E.C., Bjorklund G., Tinkov A.A., Urbina M.A., Skalny A.V., Rad F., Dronca E. Evaluation of whole blood zinc and copper levels in children with autism spectrum disorder. *Metab Brain Dis.* 2016; 31(4):887–890. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.10101532.
- Desoto M.C., Hitlan R.T. Blood levels of mercury are related to diagnosis of autism: a reanalysis of an important data set. *J. Child. Neurol.* 2007; 22:1308–1311.
- Domingues V.F., Domingues V.F., Nasuti C., Piangerelli M., Correia-Sá L., et al. Pyrethroid Pesticide Metabolite in Urine and Microelements in Hair of Children Affected by Autism Spectrum Disorders: A Preliminary Investigation. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2016; 13(4):388; <https://doi.org/10.3390/ijerph13040388>.
- El-Ansary A., Bjorklund G., Khemakhem A.M., et al. Metabolism-Associated Markers and Childhood Autism Rating Scales (CARS) as a Measure of Autism Severity. *J. of Molecular Neuroscience.* 2018; 65(3):265–276.
- Geoffray M.M., Nicolas A., Speranza M., Georgieff N. Are circadian rhythms new pathways to understand Autism Spectrum Disorder? *J. Physiol. Paris.* 2016; 110(4 Pt B):434–438. DOI:10.1016/j.jphysparis.2017.06.002.
- Godar S.C., Bortolato M., Castelli M.P., et al. The aggression and behavioral abnormalities associated with monoamine oxidase A deficiency are rescued by acute inhibition of serotonin reuptake. *J. Psychiatr. Res.* 2014; 56:1–9.
- Gorbachev A.L., Skalny A.V., Efimova A.V. Physiological role of selenium and the human selenium status variations in north-eastern part of Russia. *Trace Elements in medicine.* 2003; 1:63–66.
- Grabrucker S., Jannetti L., Eckert M., Gaub S., Chhabra R., et al. Zinc deficiency dysregulates the synaptic pro-SAP/Shank scaffold and might contribute to autism spectrum disorders. *Brain.* 2014; 137:137–152.
- Hoover D.W. The effects of Psychological trauma on children with autism spectrum disorders: a research review. *Rev. J. Autism Dev. Disord.* 2015; 2:287–299. DOI 10.1007/s40489-015-0052-y.
- Ivanovski I, Ivanovski A., Nikolić D., Ivanovski P. Aluminium in brain tissue in autism (Letter to the Editor). *J. of Trace Elements in Med. and Biol.* 2019; 51:138–140.
- Kaluzna-Czaplinska J. Jówik-Pruska J., Chirumbolo S. Bjorklund G. Tryptophan status in autism spectrum disorder and the influence of supplementation on its level. *Metabot. Brain Dis.* 2017. DOI 10.1007/s11011-017-0045-x.
- Kern J.K., Geier D.A., Deth R.C., Sykes L.K., et al. Systematic assessment of research on autism spectrum disorder and mercury reveals conflict of interest and the need for transparency in autism research. *Sci. Eng. Ethics.* 2015. DOI: 10.1007/s11948-015-9713-6.
- Kern J.K., Geier D.A., Sykes L.K., Haley B.E., Geier M.R. The relationship between mercury and autism: A comprehensive review and discussion. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2016;37:8–24.
- Kocovska E., Gaughran F., Krivoy A., Meier U.C. Vitamin-D deficiency as potential environmental risk factor in Multiple Sclerosis, Schizophrenia, and Autism. *Front. Psychiatry.* 2017. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00047>.
- Kopetz P.B., Endowed E.D.I. Autism worldwide: prevalence, perceptions, acceptance, action. *J. of social Sci.* 2012; 8(2):196.
- Matelski L., Van de Water J. Risk factors in autism: thinking outside the brain. *J Autoimmun.* 2016; 67:17.
- Mold M., Umar D., King A., Exley C. Aluminium in brain tissue in autism. *J. of Trace Elem in Med and Biol.* 2018; 46:76–82.
- Momcilovic B., Prejiac J., Visnjevic V., et al. Hair iodine for human iodine status assessment. *Thyroid.* 2014; 24(6):1018–1026.
- Mostafa G.A, Bjorklund 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. DOI: 10.1007/s11011-015-9784-8. Epub 2016 Jan 6.
- Mutter J., Naumann J., Schneider R., et al. Mercury and autism: accelerating evidence. *Neuroendocrinol. Lett.* 2005; 26(5):439–446.
- Pivina L., Semenova Y., Dosa M., Dauletyarova M., Bjorklund G. Iron deficiency, cognitive functions, and neurobehavioral disorders in children. *J. of Molecul. Neurosci.* 2019. DOI: 10.1007/s12031-019-01276-1.
- Scahill L., Bearss K. The rise in autism and the mercury myth. *J. Child. Adolesc. Psychiatr. Nurs.* 2009; 22:51–53.
- Seneff S., Davidson R., Liu J. Empirical Data Confirm Autism Symptoms Related to Aluminum and Acetaminophen Exposure. *Entropy.* 2012, 14(11):2227–2253; <https://doi.org/10.3390/e14112227>.
- Sidrak S., Yoong T., Woolfenden S. Iron deficiency in children with global developmental delay and autism spectrum disorder. *J. Paediatr. Child. Health.* 2014; 50:356–361.

Skalny A.V., Simashkova N.V., Skalnaya A.A., Tinkov A.A., et al. Trace element levels are associated with neuroinflammatory markers in children with autistic spectrum disorder. *J. of Trace Elem. in Med. and Biol.* 2018a; 50:622–628.

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. BrainDis.* 2017a; 32(1):195–202. <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9899-6>.

Skalny A.V., Simashkova N.V., Klyushnik T.P., Grabeklis A.R., Radysh I.V., Skalnaya M.G., Tinkov A.A. Analysis of hair trace elements in children with autism spectrum disorders and communication disorders. *Biol Trace Elem Res.* 2017b; 177(2):215–223. <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0878-x>.

Skalny A.V., Skalnaya M.G., Bjørklund G. et al. Selenium and autism spectrum disorders. In: *Selenium – Molecular and Integrative Toxicology*. Michalke B. (ed.). Springer, Cham. 2018c. DOI: 10.1007/978-3-319-95390-8_10.

Skalny A.V. Low Se and elevated hair Mn, Cd: a specific feature for autistic children? *Trace Elem Med.* 2013; 14(4):84.

Skalny A.V., Simashkova N.V., Klyushnik T.P., Skalnaya M.G., Tinkov A.A. Selenium and autism spectrum disorders. In: *Selenium – Molecular and Integrative Toxicology series* (Michalke B., Ed). Springer, Cham. 2018b. P. 193–210. DOI: 10.1007/978-3-319-95390-8_10

Soldin O.P., Aschner M. Effects of manganese on thyroid hormone homeostasis. *Neurotoxicology.* 2007; 28(5):951–956.

Tinkov A., Skalnaya M., Simashkova N., Klyushnik T., Skalnaya A., Bjørklund G., Notova S., Kiyeva E., Skalny A. Association between catatonia and levels of hair and serum trace elements and minerals in autism spectrum disorder // *Biomed. & Pharmacotherapy.* 2019; 109:174–180. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.051.

Tomljenovic L., Shaw C.A. Aluminum Vaccine Adjuvants: Are they Safe? *Current Med. Chem.* 2011; 18:17. DOI: 10.2174/092986711795933740.

Vinkhuyzen A. A., Thomas H., Burne T., Blanken L., et al. Gestational vitamin D deficiency and autism spectrum disorder. *The British J. of Psych. Open.* 2017; 3:85–90. <https://doi.org/10.1192/bjpo.bp.116.004077>.

Williams J.G., Higgins J.P.T., Brayne C.E.G. Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. *Arch. Diseasein Child.* 2006; 91(1):8–15.

Yassa H.A. Autism: a form of lead and mercury toxicity. *Environment. toxicology and pharmacol.* 2014; 38(3):1016–1024.

Yasuda H., Yoshida K., Yasuda Y., Tsutsui T. Infantile zinc deficiency: Association with autism spectrum disorders. *Sci. Rep.* 2011; 1(129):1–5. DOI: 10.1038/srep00129.

Zablotsky B., Black L.I., Maenner M.J., Schieve L.A., Blumberg S.J. Estimated prevalence of autism and other developmental disabilities following questionnaire changes in the 2014. National Health Interview Survey. *National Health Stat. Reports.* 2015; 87:1–20.

FEATURES OF THE ELEMENTAL STATUS OF CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER

A.L. Gorbachev¹, E.A. Lygovaya²

¹ North-Eastern State University, Portovaya str. 13, Magadan, 685000, Russia

² Arktika Research Center, Far Eastern Branch, Russian Academy of Sciences, K. Marx Ave. 24, Magadan, 685000, Russia

ABSTRACT. A study was conducted on the content of essential and toxic chemical elements in children suffering from autism spectrum disorder (ASD). The subjects were a socially organized group of children enrolled in adapted educational programs in the Magadan Regional Education Center No. 1. A group of children (36 people) aged 3 to 15 years old with «Common disorders of psychological development» (F84) was studied. The control group was a group of healthy children of school age (60 people) aged from 8 to 15 years.

The level of trace elements was studied by spectral analysis of hair taken from the back of the head. The study was conducted by mass spectrometry with inductively coupled argon plasma (NexION 300D device, PerkinElmer, USA) at «Micronutrients» (Moscow).

In the experimental and control groups of children, an excess of toxic elements (mercury, pigs, cadmium) was not detected.

As specific disorders of mineral metabolism in autistic children, reduced levels of calcium, phosphorus, selenium, iron, iodine, manganese, aluminum, chromium, silicon and high levels of potassium were noted.

We believe that the imbalance of these elements in autistic children is a consequence of a violation of mineral metabolism, and on this basis, the revealed complex imbalance of elements may be indicative elements of ASD in children in the conditions of Magadan.

KEYWORDS: children, autism spectrum disorder (ASD), trace elements.

REFERENCES

Agadzhanian N.A., Notova S.V. Elementnyj status volos na etapah razvitiya stressornoj reakcii organizma. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2005; 11 (Pril.):59–61 [in Russ.].

- Gorbachev A.L. Rtut' kak prioritetnyj zagryaznitel' okruzhayushchej sred: uroven' rtuti i drugih toksichnyh elementov v organizme aborigennyh zhitelej Severo-Vostoka Rossii. *Mikroelementy v medicine*. 2016; 17(2):3–9 [in Russ.].
- Gorbachev A.L., Efimova A.V., Lugovaya E.A. Endemicheskij zob u detej g. Magadana. *Epidemiologiya, ekologicheskie faktory*. Magadan: Izd-vo SMU, 2004. 106 s. [in Russ.].
- Gorbachev A.L., Efimova A.V., Lugovaya E.A., Bul'ban A.P. Osobennosti elementnogo statusa zhitelej razlichnyh prirodno-geograficheskij territorij Magadanskogo regiona. *Ekologiya cheloveka*. 2003; 6:12–16 [in Russ.].
- Gorbachev A.L., Skal'nyj A.V. Soderzhanie joda v volosah kak pokazatel' jednogo statusa na individual'nom i populyacionnom urovnyah. *Mikroelementy v medicine*. 2015; 16(4):41–44 [in Russ.].
- Kostina O.V. Rol' zheleza v patogeneze rasstrojstv autisticheskogo spektra u detej. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2018; 17(4):281–286. DOI: 10.15690/vsp.v17i4.1920 [in Russ.].
- Podkolzin A.A., Gurevich K.G. *Dejstvie biologicheski aktivnyh veshchestv v malyh dozah*. M.: Izd-vo KMK, 2012. 170 s. [in Russ.].
- Skal'naya A.A., Berdalin A.B., Kabki B.H. (Bassan Hasan), ZHegalova I.V. Vzaimosvyaz' mezhdru klinicheskimi parametrami i elementnyh statusom detej s autizmom do i posle lecheniya. *Mikroelementy v medicine*. 2017; 18(4):41–48 [in Russ.].
- Skal'naya M.G., Skal'nyj A.V. Mikroelementy: biologicheskaya rol' i znachenie dlya medicinskoj praktiki. *Soobshchenie 1. Med'*. *Voprosy biologicheskij, medicinskoj i farmacevticheskij himii*. 2015; 1:15–28 [in Russ.].
- Skal'naya M.G., Skal'nyj A.V. Mikroelementy: biologicheskaya rol' i znachenie dlya medicinskoj praktiki. *Soobshchenie 3. Marganec*. *Voprosy biologicheskij, medicinskoj i farmacevticheskij himii*. 2015; 3:14–23 [in Russ.].
- Filippova N.V., Baryl'nik YU.B. Epidemiologiya autizma: sovremennyj vzglyad na problemu. *Social'naya i klinicheskaya psihiatriya*. 2014; 24(3):96–101 [in Russ.].
- SHpicberg I.L. «Autopodobnyj» tip adaptacii k vneshnemu miru – osobennosti razvitiya mekhanizmov vospriyatiya u detej s diagnozom detskij autizm, a takzhe pri drugih variantah dizontogeneza, soprovozhdayushchihsia osobennostyami razvitiya autisticheskogo spektra. *Sbornik nauchnyh statej po materialam nauch.-praktich. konf. «Rannee razvitie i korrekciya: teoriya i praktika» (Moskva, 7–9 aprelya 2016) M.: Izd-vo «YUkod», 2016. S. 318–326 [in Russ.].*
- SHpicberg I.L. Korrekciya narushenij razvitiya sensoryh sistem u detej s rasstrojstvami autisticheskogo spektra. *Autizm i narushenie razvitiya*. 2013; 2(41):33–44 [in Russ.].
- Adams J., Holloway C., George F., Quig D. Analyses of toxic metals and essential minerals in the hair of arizona children with autism and associated conditions, and their mothers. *Biol. Trace Elem. Res.* 2006; 110(3):193–209. <https://doi.org/10.1385/BTER:110:3:193>
- Bener A., Khatatb A.O., Bhugra D., Hoffmann G.F. Iron and vitamin D levels among autism spectrum disorders children. *Ann. of Afr. Med.* 2017. 16(4):186 DOI: 10.4103/aam.aam_17_17
- Bernard S., Enayati A., Redwood L., Roger H., Binstock T. Autism: Hg poisoning. *Med. Hypotheses*. 2001. 56(4):462–471.
- Bjorklund G. The role of zinc and copper in autism spectrum disorders. *Review. Acta Neurobiol. Exp.* 2013; 73:225–236.
- Bjorklund G., Dadar M., Mutter J., Aaseth J. The toxicology of mercury: Current research and emerging trends. *Environmental research*. 2017; 15:545–554. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.051>
- Bjorklund G., Meguid N., El-Ansary A. et al. Diagnostic and Severity-Tracking Biomarkers for Autism Spectrum Disorder. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2018b;66(4):492–511.
- Bjorklund G., Saad K., Chirumbolo S. et al. Immune dysfunction and neuroinflammation in autism spectrum disorder. *Acta Neurobiol. Exp.* 2016; 76:257–268.
- Bjorklund G., Waly M. I., Al-Farsi Y., et al. The role of vitamins in autism spectrum disorder: what do we know? *J. of Mol. Neurosci.* 2019; 1–15. <https://doi.org/10.1007/s12031-018-1237-5>.
- Bjorklund G., Skalny A.V., Rahman M.M., Dadar M., Yassa H.A., Aaseth J., Skal'naya M.G., Tinkov A.A. Toxic metal (loid)-based pollutants and their possible role in autism spectrum disorder. *Environ Res.* 2018a; 166:234–250.
- Blaurock-Busch E., Amin O., Dessoki H., Rabah T. Toxic metals and essential elements in hair and severity of symptoms among children with autism. *Maedica*. 2012; 7(1):38–48.
- Cannell J.J. Vitamin D and autism, what's new? *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2017; 18(2):183–193. DOI: 10.1007/s11154-017-9409-0. *Review*.
- Crăciun E.C., Bjorklund G., Tinkov A.A., Urbina M.A., Skalny A.V., Rad F., Dronca E. Evaluation of whole blood zinc and copper levels in children with autism spectrum disorder. *Metab Brain Dis.* 2016; 31(4):887–890. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.10101532.
- Desoto M.C., Hitlan R.T. Blood levels of mercury are related to diagnosis of autism: a reanalysis of an important data set. *J. Child. Neurol.* 2007; 22:1308–1311.
- Domingues V.F., Domingues V.F., Nasuti C., Piangerelli M., Correia-Sá L., et al. Pyrethroid Pesticide Metabolite in Urine and Microelements in Hair of Children Affected by Autism Spectrum Disorders: A Preliminary Investigation. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2016; 13(4):388; <https://doi.org/10.3390/ijerph13040388>.
- El-Ansary A., Bjorklund G., Khemakhem A.M., et al. Metabolism-Associated Markers and Childhood Autism Rating Scales (CARS) as a Measure of Autism Severity. *J. of Molecular Neuroscience*. 2018; 65(3):265–276.
- Geoffray M.M., Nicolas A., Speranza M., Georgieff N. Are circadian rhythms new pathways to understand Autism Spectrum Disorder? *J. Physiol. Paris*. 2016; 110(4 Pt B):434–438. DOI:10.1016/j.jphysparis.2017.06.002.
- Godar S.C., Bortolato M., Castelli M.P., et al. The aggression and behavioral abnormalities associated with monoamine oxidase A deficiency are rescued by acute inhibition of serotonin reuptake. *J. Psychiatr. Res.* 2014; 56:1–9.

- Gorbachev A.L., Skalny A.V., Efimova A.V. Physiological role of selenium and the human selenium status variations in north-eastern part of Russia. *Trace Elements in medicine*. 2003; 1:63–66.
- Grabrucker S., Jannetti L., Eckert M., Gaub S., Chhabra R., et al. Zinc deficiency dysregulates the synaptic proSAP/Shank scaffold and might contribute to autism spectrum disorders. *Brain*. 2014; 137:137–152.
- Hoover D.W. The effects of Psychological trauma on children with autism spectrum disorders: a research review. *Rev. J. Autism Dev. Disord*. 2015; 2:287–299. DOI 10.1007/s40489-015-0052-y.
- Ivanovski I, Ivanovski A., Nikolić D., Ivanovski P. Aluminium in brain tissue in autism (Letter to the Editor). *J. of Trace Elements in Med. and Biol*. 2019; 51:138–140.
- Kaluzna-Czaplinska J. Jówik-Pruska J., Chirumbolo S. Bjørklund G. Tryptophan status in autism spectrum disorder and the influence of supplementation on its level. *Metabot. Brain Dis*. 2017. DOI 10.1007/s11011-017-0045-x.
- Kern J.K., Geier D.A., Deth R.C., Sykes L.K., et al. Systematic assessment of research on autism spectrum disorder and mercury reveals conflict of interest and the need for transparency in autism research. *Sci. Eng. Ethics*. 2015. DOI: 10.1007/s11948-015-9713-6.
- Kern J.K., Geier D.A., Sykes L.K., Haley B.E., Geier M.R. The relationship between mercury and autism: A comprehensive review and discussion. *J. Trace Elem. Med. Biol*. 2016;37:8–24.
- Kocovska E., Gaughran F., Krivoy A., Meier U.C. Vitamin-D a Deficiency as potential environmental risk factor in Multiple Sclerosis, Schizophrenia, and Autism. *Front. Psychiatry*. 2017. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00047>.
- Kopetz P.B., Endowed E.D.I. Autism worldwide: prevalence, perceptions, acceptance, action. *J. of social Sci*. 2012; 8(2):196.
- Matelski L., Van de Water J. Risk factors in autism: thinking outside the brain. *J Autoimmun*. 2016; 67:17.
- Mold M., Umar D., King A., Exley C. Aluminium in brain tissue in autism. *J. of Trace Elem in Med and Biol*. 2018; 46:76–82.
- Momicilovic B., Prejiac J., Visnjevic V., et al. Hair iodine for human iodine status assessment. *Thyroid*. 2014; 24(6):1018–1026.
- 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. DOI: 10.1007/s11011-015-9784-8. Epub 2016 Jan 6.
- Mutter J., Naumann J., Schneider R., et al. Mercury and autism: accelerating evidence. *Neuroendocrinol. Lett*. 2005; 26(5):439–446.
- Pivina L., Semenova Y., Dosa M., Dauletyarova M., Bjørklund G. Iron deficiency, cognitive functions, and neurobehavioral disorders in children. *J. of Molecul. Neurosci*. 2019. DOI: 10.1007/s12031-019-01276-1.
- Scahill L., Bearss K. The rise in autism and the mercury myth. *J. Child. Adolesc. Psychiatr. Nurs*. 2009; 22:51–53.
- Seneff S., Davidson R., Liu J. Empirical Data Confirm Autism Symptoms Related to Aluminum and Acetaminophen Exposure. *Entropy*. 2012, 14(11):2227–2253; <https://doi.org/10.3390/e14112227>.
- Sidrak S., Yoong T., Woolfenden S. Iron deficiency in children with global developmental delay and autism spectrum disorder. *J. Paediatr. Child. Health*. 2014; 50:356–361.
- Skalny A.V., Simashkova N.V., Skal'naya A.A., Tinkov A.A., et al. Trace element levels are associated with neuroinflammatory markers in children with autistic spectrum disorder. *J. of Trace Elem. in Med. and Biol*. 2018a; 50:622–628.
- Skalny A.V., Simashkova N.V., Klyushnik T.P., Grabeklis A.R., Bjørklund G., Skal'naya M.G., Nikonorov A.A., Tinkov A.A. Hair toxic and essential trace elements in children with autism spectrum disorder. *Metab. BrainDis*. 2017a; 32(1):195–202. <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9899-6>.
- Skalny A.V., Simashkova N.V., Klyushnik T.P., Grabeklis A.R., Radyshev I.V., Skal'naya M.G., Tinkov A.A. Analysis of hair trace elements in children with autism spectrum disorders and communication disorders. *Biol Trace Elem Res*. 2017b; 177(2):215–223. <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0878-x>.
- Skalny A.V., Skal'naya M.G., Bjørklund G. et al. Selenium and autism spectrum disorders. In: *Selenium – Molecular and Integrative Toxicology*. Michalke B. (ed.). Springer, Cham. 2018c. DOI: 10.1007/978-3-319-95390-8_10.
- Skalny AV. Low Se and elevated hair Mn, Cd: a specific feature for autistic children? *Trace Elem Med*. 2013; 14(4):84.
- Skalny A. V., Simashkova N. V., Klyushnik T. P., Skal'naya M.G., Tinkov A.A. Selenium and autism spectrum disorders. In: *Selenium – Molecular and Integrative Toxicology series (Michalke B., Ed)*. Springer, Cham. 2018b. P. 193–210. DOI: 10.1007/978-3-319-95390-8_10
- Soldin O.P., Aschner M. Effects of manganese on thyroid hormone homeostasis. *Neurotoxicology*. 2007; 28(5):951–956.
- Tinkov A., Skal'naya M., Simashkova N., Klyushnik T., Skal'naya A., Bjørklund G., Notova S., Kiyayeva E., Skalny A. Association between catatonia and levels of hair and serum trace elements and minerals in autism spectrum disorder // *Biomed. & Pharmacotherapy*. 2019; 109:174–180. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.051.
- Tomljenovic L., Shaw C.A. Aluminum Vaccine Adjuvants: Are they Safe? *Current Med. Chem*. 2011; 18:17. DOI :10.2174/092986711795933740.
- Vinkhuyzen A. A., Thomas H., Burne T., Blanken L., et al. Gestational vitamin D deficiency and autism spectrum disorder. *The British J. of Psych. Open*. 2017; 3:85–90. <https://doi.org/10.1192/bjpo.bp.116.004077>.
- Williams J.G., Higgins J.P.T., Brayne C.E.G. Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. *Arch. Diseasein Child*. 2006; 91(1):8–15.
- Yassa H.A. Autism: a form of lead and mercury toxicity. *Environment. toxicology and pharmacol*. 2014; 38(3):1016–1024.
- Yasuda H., Yoshida K., Yasuda Y., Tsutsui T. Infantile zinc deficiency: Association with autism spectrum disorders. *Sci. Rep*. 2011; 1(129):1–5. DOI: 10.1038/srep00129.
- Zablotsky B., Black L.I., Maenner M.J., Schieve L.A., Blumberg S.J. Estimated prevalence of autism and other developmental disabilities following questionnaire changes in the 2014. *National Health Interview Survey. National Health Stat. Reports*. 2015; 87:1–20.