

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

ЭССЕНЦИАЛЬНЫЕ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТЫ В ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ РАССТРОЙСТВА АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА У ДЕТЕЙ

Л.Н. Чернова*

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Несмотря на большое количество исследований элементного статуса детей с расстройством аутистического спектра (РАС), по-прежнему сложно в полной мере объяснить взаимосвязь между РАС и элементами в силу противоречивости полученных научных результатов. В статье рассматривается возможный вклад эссенциальных макро- и микроэлементов в этиопатогенез РАС у детей. Нарушенный элементный статус во внутриутробном и постнатальном периодах является одним из триггерных факторов РАС. Дисбаланс элементов может приводить как к нарушениям правильной закладки и развития нервной системы, так и к индукции окислительного стресса и последующей нейровоспалительной реакции, признанной одним из патофизиологических механизмов РАС. В частности, баланс таких микроэлементов, как медь, железо и селен, необходим для поддержания работы систем антиоксидантной защиты организма. Повышение уровня свободных радикалов способствует клеточному окислительному повреждению и нейровоспалительному процессу. Макроэлементы магний и кальций, выступая в качестве вторичных мессенджеров в центральной нервной системе, регулируют процессы торможения, созревание нейронных сетей и высвобождение нейромедиаторов. Дисбаланс калия и натрия приводит к нарушению электрической активности головного мозга и может являться причиной эпилептиформной активности при РАС. Цинк обеспечивает процессы нейрональной миграции и нейротрансмиссии, а медь, йод, железо способствуют процессу миелинизации нервных волокон.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: элементный статус, микроэлементы, макроэлементы, этиология, патогенез, аутизм.

ВВЕДЕНИЕ

Попытки поиска взаимосвязи между элементным статусом и РАС у детей, согласно данным Pubmed, предпринимались еще в конце 1970-х – начале 1980-х годов (Gentile et al., 1983). Сообщалось о существенных отличиях элементного статуса детей с РАС: более низких концентрациях кальция, магния, меди, марганца, хрома, кобальта и более высокой концентрации лития в волосах, по сравнению с нормотипичной популяцией (Wecker et al., 1985). Исследования 2000-х гг. частично подтвердили результаты Wecker et al. Так, Al-Ayadhi обнаружил в образцах волос детей с РАС значительно более низкие концентрации кальция, меди, хрома, марганца, железа и кобальта по сравнению с нормотипичными детьми (Al-Ayadhi, 2005). В исследованиях Adams et al., а также Skalny et al. сообщалось о

практически двукратном снижении уровня йода и хрома в волосах детей с РАС (Adams et al, 2006; Skalny et al., 2017).

Работа Priya, Geetha (2011 г.) продемонстрировала, что концентрации магния и селена в волосах и ногтях детей с РАС были значительно снижены по сравнению с контрольной группой. Кроме того, было показано, что уровень меди в волосах детей коррелировал с тяжестью проявлений РАС. Низкий показатель уровня меди в волосах был ассоциирован с высокофункциональным аутизмом. Исследование также показало значительное снижение концентрации цинка в волосах и ногтях у детей из группы низкофункционального аутизма по сравнению с контрольной группой (Priya, Geetha, 2011). Yasuda et al. сообщали, что дефицит магния и цинка в волосах характерен для группы детей с РАС младшего воз-

* Адрес для переписки:

Чернова Любовь Николаевна

E-mail: doctorlyubov@rambler.ru

раста (0–3 года), а у старших детей практически нивелирован (Yasuda et al., 2013). Blaurock-Busch et al. выявили отрицательную корреляцию между концентрацией цинка в волосах и проявлениями нервозности и фобий у детей с РАС (Blaurock-Busch et al., 2012).

В исследовании Al-Farsi et al. дети с РАС, напротив, имели значительно более высокие уровни элементов, таких как натрий, магний, калий, цинк и железо, но более низкие уровни кальция и меди в образцах волос (Al-Farsi et al., 2013). О низком уровне кальция в волосах детей с РАС сообщали так же Blaurock-Busch et al. и Filon et al. (Blaurock-Busch et al., 2012; Filon et al., 2020).

Чувствительным методом анализа большого количества оригинальных исследований, посвященных конкретной проблеме и оценке достоверности полученных результатов, является метаанализ. Недавно проведенный систематический обзор и метаанализ Saghazadeh et al. подтверждает различия в элементном статусе волос детей с РАС по сравнению с нормотипичными детьми. Исследование показало, что содержание в волосах хрома, кобальта, йода, железа и магния у пациентов с РАС было достоверно ниже, чем у контрольных субъектов. Полученные данные помогают подчеркнуть роль элементов в развитии РАС (Saghazadeh et al., 2017).

Все эти исследования, проведенные в разных частях мира, свидетельствуют о наличии дисбаланса жизненно важных минералов и измененного уровня тяжелых металлов в волосах детей с РАС. Противоречивые данные о содержании отдельных элементов в волосах пациентов с РАС требуют дальнейшего изучения с целью выявления сопутствующих факторов, вероятно влияющих на результат, – таких как территория проживания и геохимические особенности местности, региональные особенности питания, генетические особенности метаболизма элементов, половозрастной состав групп исследования, вид РАС, антагонистические взаимодействия между элементами и др.

Ц е л ь о б з о р а – анализ актуальной научной литературы о влиянии эссенциальных макро- и микроэлементов на развитие РАС у детей.

МАКРОЭЛЕМЕНТЫ

Магний. Длительное время магний известен как элемент, характерные признаки и симп-

томы дефицита которого обусловлены повышенной нервно-мышечной возбудимостью (Galland, 1991).

Магний является регуляторным катионом, который модулирует передачу сигналов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и влияет на процессы торможения в нервной системе (Stangherlin et al., 2018). Недавняя работа Yamanaka et al. показала, что ионы магния необходимы для активации сигнальных путей CREB и mTOR (the CREB and mTOR signaling pathways) и способствуют структурному и функциональному созреванию нейронных сетей. Освобождение ионов магния при этом было опосредовано активностью ГАМК-рецепторов (GABA_A receptor) (Yamanaka et al., 2018). В свою очередь, нарушение баланса между возбуждающей (глутаматопосредованной) и тормозной (ГАМК-опосредованной) системами головного мозга является распространенным патофизиологическим механизмом при РАС (Coghlan, 2012). Избыточный уровень глутамата и других возбуждающих молекул приводит к чрезмерному возбуждению и активации ионотропных рецепторов глутамата (NMDAR и AMPAR) с последующей кумуляцией в нейронах кальция и возникновением токсичности возбуждающих нейромедиаторов (excitotoxicity, эксайтотоксичность) (Strunecka et al., 2018). Повышение уровня кальция в цитозоле объясняется тем фактом, что избыток глутамата приводит к более длительному открытию кальциевых каналов и увеличению притока кальция в клетки. Приток внутриклеточного кальция запускает продукцию свободных радикалов, что в конечном счете приводит к дисфункции митохондрий и клеточному апоптозу (Essa et al., 2013). Магний же посредством регуляции активности NMDAR снижает внутриклеточную концентрацию кальция и возбудимость нейронов (Blanke et al., 2009).

Также была показана роль магния в регуляции нейровоспалительной реакции, являющейся другим патогенетическим механизмом развития РАС. Магний модулирует активность факторов транскрипции, таких как ядерный фактор «каппа-би» (NF-κB). NF-κB представляет собой белок, присутствующий почти во всех типах клеток и обеспечивающий регуляцию иммунного ответа путем индукции экспрессии воспалительных цитокинов и хемокинов (Young et al., 2011). В недавней работе было показано, что магний

препятствует активации NF-κB путем ингибирования ядерной транслокации и фосфорилирования NF-κB (Hu et al., 2018). Магний, наряду с мультивитаминами, пробиотиками, препаратами витамина D3 и омега-3 жирных кислот, относится к наиболее распространенным дополнительным методам лечения РАС. В исследовании Trudeau et al. (2019) отмечалось, что 28,1% исследуемых пациентов с РАС получали препараты магния. Тем не менее эффективность данных препаратов пока не подтверждается (Trudeau et al., 2019). В частности, Кокрейновский (Cochrane) метаанализ 2006 г. не установил достаточных доказательств эффективности препаратов Магне-В6 в лечении РАС (Nye, Brice, 2005).

Кальций. Кальций играет критическую роль в развитии нервной системы (Lohmann, 2009). Внутриклеточный кальций выступает в качестве вторичного мессенджера и имеет множество регуляторных функций. Хорошо известно, что в нервных окончаниях кальций активирует процесс высвобождения нейромедиаторов (Neher et al., 2008). Передача сигналов обеспечивается кальций-связывающими белками, которые фиксируют изменения в клеточной концентрации ионов кальция, взаимодействуя с нижестоящими регуляторными мишенями. Одним из примеров таких белков-сенсоров кальция является семейство нейрональных сенсоров кальция (NCSs), которые экспрессируются преимущественно в нейронах и фоторецепторных клетках (Weiss et al., 2010). Нейрональный кальциевый рецептор-1 (NCS-1) принимает участие в нейротрансмиссии, разрастании аксонов, синаптической пластичности, обучении и мотивированном поведении (Dason et al., 2012).

Исследование deRezende et al. на модели мышей показало, что отсутствие NCS-1 приводит к появлению депрессивного и тревожного поведения, нарушений в пространственном мышлении и памяти (de Rezende et al., 2014). Нарушения в работе NCS-1 встречаются при ряде психоневрологических состояний, таких как шизофрения, биполярное расстройство (D'Onofrio et al., 2014) и РАС (Piton et al., 2008).

Другие известные кальциевые сенсоры – внеклеточные кальций-чувствительные рецепторы (CASR), регулирующие работу паращитовидных желез и системный гомеостаз кальция, присутствуют и в нейронах и помогают контролировать аксональный и дендритный рост в развива-

ющемся головном мозге (Vizard et al., 2008). Liu et al. в исследовании на животной модели продемонстрировали роль CASR в формировании межнейрональных связей и миелинизации. Мыши с выключенными CASR рецепторами (модель неонатального гиперпаратиреозидизма) имели уменьшенный вес головного мозга и демонстрировали задержку экспрессии ядерного антигена пролиферирующих клеток (Liu et al., 2013).

Кальциевые каналопатии ассоциированы с различными нейропсихиатрическими заболеваниями, такими как шизофрения, маниакально-депрессивный психоз, мигрень, РАС (Gargus 2009; Berridge, 2014). В недавнем исследовании Полногеномного поиска ассоциаций (Genome-wide association study) было показано, что для данных психопатологических состояний общим патогенетическим фактором является нарушение кальциевого сигналирования (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2013).

Калий и натрий. Калиевые и натриевые каналы представляют собой высоко гетерогенные белки, которые широко экспрессируются в ЦНС, где устанавливают мембранный потенциал покоя нейронов и глии, формируют потенциал действия, регулируют проводимость нервных импульсов, активацию и высвобождение нейротрансмиттеров. Их дисфункция является основным фактором, способствующим нарушению работы нервной системы (Eijelkamp et al., 2012) и приводящим к появлению нарушенного социального поведения (Bausch et al., 2018).

Все большее число исследований свидетельствует о роли генетических дефектов ионных каналов (каналопатий) в патогенезе РАС. Каналопатии оказывают глубокое влияние на функции мозга, нарушая вне- и внутриклеточный гомеостаз макроэлементов (Schmunk et al., 2013). В последние годы возможности высокопроизводительного секвенирования позволили выявить полиморфизмы и редкие варианты в генах, регулирующих работу кальциевых, натриевых и калиевых каналов, предрасполагающих к РАС (Weiss et al., 2003; Lee et al., 2014), так же, как и ассоциированных с ними расстройств, таких как эпилепсия (Keller et al., 2017), СДВГ (Rejersen et al., 2008), мигрень (Gargus, 2009).

Интересно, что пациенты с РАС, имеющие калиевую или натриевую каналопатию, чаще всего страдают и от сопутствующей эпилепсии (D'Adamo et al., 2011a).

ЭССЕНЦИАЛЬНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ

Цинк. Цинк играет важную роль в нейрогенезе, регулируя скорость синтеза ДНК, РНК и белка в головном мозге, нейрональную миграцию, нейротрансмиссию в гиппокампе, экспрессию гена инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) (Adamo et al., 2010). Достаточное количество цинка во внутриутробном периоде важно для правильного развития и функционирования гиппокампа, мозжечка и вегетативной нервной системы (Fuglestad et al., 2008).

Цинк обеспечивает продукцию металлотионеинов (Park et al., 2001), необходимых для детоксикации тяжелых металлов в организме (Aschner, 1996).

Coghlan et al. (2012) было высказано предположение, что дисфункция в возбуждающих и ингибирующих синапсах является причиной симптомов РАС и что микроэлементы, в частности, опосредуют синаптическую функцию (Coghlan et al., 2012). Недавнее исследование показало, что дефицит цинка препятствует возбуждающей синаптической активности, в результате чего возникают поведенческие аномалии, характерные для РАС (Grabrucker et al., 2014). Низкие уровни цинка ассоциированы также с развитием депрессии (Swardfager et al., 2013), синдрома дефицита внимания и гиперактивности (Lepping et al., 2010), эпилепсии (Saghazadeh et al., 2015).

Медь. Медь также оказывает большое влияние на развитие и функционирование нервной системы. Еще в 1970-е годы DiPaolo et al. (1974) сообщили, что дефицит меди приводит к развитию миелиновой аплазии. При гистологическом исследовании образцов мышей, дефицитных по меди, было выявлено нарушение процесса миелинизации (DiPaolo et al., 1974).

Медь принимает активное участие и в синаптической передаче (Grabrucker et al., 2014; Orazio et al., 2014). Изменение уровня меди, в частности, оказывает прямое влияние на моноаминергические передающие системы путем снижения уровня норэпинефрина и дофамина (Santos et al., 2019).

Дисбаланс меди может нарушать метаболический баланс между антиоксидантными системами организма и свободными радикалами (активными формами кислорода), запуская процессы окислительного стресса. Повышение уровня свободных радикалов способствует, в свою очередь, клеточному окислительному повреждению, нару-

шению антиоксидантной защиты организма, изменениям в иммунном ответе и тем самым нейровоспалительному процессу (Santos et al., 2019).

Окислительный стресс давно известен как механизм, лежащий в основе многочисленных заболеваний и связанных с ними осложнений, в частности нейродегенеративных заболеваний, сахарного диабета и рака (Reuter et al., 2010). Нарушение гомеостаза меди во внутриутробном периоде может повышать риск РАС (Li et al., 2014) и неизбежно приводит к изменениям когнитивного и моторного развития (Santos et al., 2019).

Помимо этого, медь служит кофактором ряда ферментов, участвующих в различных метаболических функциях и окислительно-восстановительных реакциях: супероксиддисмутазы 1 и 3 (SOD1 и SOD3) для антиоксидантной активности, цитохром-С оксидаза для продукции АТФ в митохондриях, лизилоксидаза для созревания коллагена, тирозиназа для синтеза меланина, церулоплазмин (СР) для метаболизма железа и т.п. (Spain et al., 2009; Fukaj et al., 2011; Solano, 2018; Vallet et al., 2019).

Соотношение цинк/медь. Цинк и медь оказывают антагонистическое действие по отношению друг к другу. Перегрузка медью вызывает дефицит цинка, синаптическую дисфункцию и прогрессирование РАС (Baecker et al., 2014). Отношение цинк/медь является быстрым методом определения функционального состояния системы металлотионеинов (Aschner et al., 2006). Низкое соотношение цинк/медь у ребенка с РАС может указывать на пониженную активность системы металлотионеинов, что способно приводить к реализации механизмов токсичности тяжелых металлов, преимущественно ртути (Faber et al., 2009).

Йод. Йод является важнейшим компонентом гормонов щитовидной железы. Тиреоидные гормоны, в свою очередь, обеспечивают миграцию нейронов и процессы миелинизации во внутриутробном и раннем постнатальном периоде.

Центральная нервная система является наиболее восприимчивой к уровню гормонов щитовидной железы (Prezioso et al., 2018). Их дефицит в критические периоды развития мозга, как в утробе матери, так и в раннем постнатальном периоде, является общепризнанной причиной необратимого повреждения головного мозга, приводящего к умственной отсталости, снижению интеллектуальных способностей (вплоть до

кретинизма), психомоторной задержке и глухоте. До внутриутробного формирования щитовидной железы (в период с 12-й по 17-ю неделю гестации) плод неспособен продуцировать свободный тироксин (FT4) и является полностью зависимым от материнского FT4, проникающего через гематоэнцефалический барьер. Сниженный уровень FT4 у матери может оказать негативное влияние на развитие плода (Román, 2007). Román также выдвинул гипотезу о том, что гипотироксинемия матери во время беременности может способствовать развитию аутизма (Román, 2007). При этом более чем у половины детей с РАС и их матерей наблюдается йододефицитное состояние (Hamza et al., 2013).

В когортном исследовании 2015 г. сообщалось о более высокой распространенности повышения материнских антител к тиреопероксидазе в случаях аутизма у их детей (Brown et al., 2015). В другом когортном исследовании нарушение функции щитовидной железы у матери на ранних сроках беременности было ассоциировано с развитием эпилепсии, РАС и СДВГ у ребенка (Andersen et al., 2018).

Исследование Levie et al. показало, что низкий материнский свободный тироксин (FT4) связан с более низким IQ у их детей. Была также обнаружена связь гипотироксинемии с высоким риском аутистических признаков (Levie et al., 2018). Другое исследование этого же автора не подтвердило связь материнского йододефицита и появления признаков аутизма у детей (Levie et al., 2020).

Работа Włazewicz et al. сообщала о связи между симптомами аутизма и пониженной экскрецией йода с мочой у мальчиков с РАС (Włazewicz et al., 2016). В исследовании Tinkov et al. была показана связь между низким уровнем йода в волосах у пациентов с РАС и кататоническим синдромом (Tinkov et al., 2018).

Тем не менее в настоящее время нет убедительных свидетельств причинной значимости измененного тиреоидного профиля и РАС (Andersen et al., 2018).

Железо. Накоплены значительные данные, подтверждающие важную роль железа в когнитивном, поведенческом и моторном развитии. Железо является критически важным элементом для развивающегося мозга плода и новорожденного (Lozoff et al., 2006). Железосодержащие ферменты и гемопротеины участвуют в важных

клеточных процессах, включая миелинизацию, созревание нейронов и обеспечение гомеостаза моноаминовых нейротрансмиттеров (McCann, Ames, 2007; Benarroch, 2009).

Снижение концентрации железа в головном мозге сопровождается изменениями в серотонинергической и дофаминергической системах, приводит к нарушению проводимости кортикальных волокон и миелогенеза в целом (Erikson et al., 2001).

Перинатальный дефицит железа оказывает существенное влияние на обучение и память, скорость обработки информации и социально-эмоциональную регуляцию (Lozoff et al., 2006). Сообщалось о прямой корреляции между уровнем ферритина и нарушением коммуникации (Dosman et al., 2006).

Дефицит железа описан при целом спектре нейropsychиатрических проблем, таких как задержка психоречевого развития, эмоционально-волевые и поведенческие нарушения у детей, когнитивный дефицит (McCann, Ames, 2007; Lozoff et al., 2008). Имеющиеся данные свидетельствуют о нарушении гомеостаза железа при нейродегенеративных заболеваниях (Benarroch, 2009), депрессии и тревожности (Lozoff et al., 2008).

Исследователи сообщают о высокой степени распространенности дефицита железа у детей с РАС. Так, в исследовании Hergüner et al. было обнаружено, что у 24,1% детей с РАС латентный дефицит железа, а у 15,5% – железodefицитная анемия (Hergüner et al., 2012).

Селен. Существующие исследования указывают на значимость дисбаланса селена в развитии психометаболических нарушений при РАС (Priya, Geetha, 2011; Skalny, 2013).

Влияние селена на функционирование головного мозга главным образом опосредовано его участием в активности селенопротеинов – глутатионпероксидаз (GPXs), тиоредоксин редуктаз (TXNRDs), селенопротеина P (SELENOP) и метионинсульфоксидредуктазы B (MSRB). Механизмы предполагаемого нейропротекторного эффекта селена при РАС могут включать ингибирование окислительного стресса и подавление нейровоспалительной реакции. Селен уменьшает окислительный стресс за счет модуляции антиоксидантной активности и притока цитозольного Ca^{2+} в нервные клетки (Skalny et al., 2018). Помимо нейропротекторных свойств описан и нейротоксический эффект селена (Vinceti et al., 2014).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение элементного статуса у детей может вносить значимый вклад в этиологию и патогенез РАС. Однако в настоящее время данных, указывающих на причинно-следственную взаимосвязь между нарушением обмена микроэлементов и развитием РАС, недостаточно. Необходимы дополнительные исследования элементного обмена, чтобы раскрыть точные молекулярные механизмы его влияния на этиопатогенез РАС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Adamo A.M., Oteiza, P.I. Zinc deficiency and neurodevelopment: the case of neurons. *Biofactors*. 2010; 36:117–124.
- Adams J.B., Holloway C.E., 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):193–210.
- Al-Ayadhi L.Y. Heavy metals and trace elements in hair samples of autistic children in central Saudi Arabia. *Neurosciences (Riyadh)*. 2005; 10(3):213–218.
- Al-Farsi Y.M., Waly M.I., Al-Sharbaty M.M., Al-Shafae M.A., Al-Farsi O.A., Al-Khaduri M.M., Gupta I., Ouhit A., Al-Adawi S., Al-Said M.F., Deth R.C. Levels of heavy metals and essential minerals in hair samples of children with autism in Oman: a case-control study. *Biol Trace Elem Res*. 2013; 151(2):181–186.
- Andersen S.L., Andersen S., Vestergaard P., Olsen J. Maternal Thyroid Function in Early Pregnancy and Child Neurodevelopmental Disorders: A Danish Nationwide Case-Cohort Study. *Thyroid*. 2018; 28(4):537–546.
- Aschner M. The functional significance of brain metallothioneins. *FASEB J*. 1996; 10:1129–1136.
- Aschner M., Syversen T., Souza D.O., Rocha J.B.T. Metallothioneins: mercury species-specific induction and their potential role in attenuating neurotoxicity. *Exp. Biol. Med*. 2006; 231:1468–1473.
- Baecker T., Mangus K., Pfaender S., Chhabra R., Boeckers T.M., Grabrucker A.M. Loss of COMMD1 and copper overload disrupt zinc homeostasis and influence an autism-associated pathway at glutamatergic synapses. *BioMetals*. 2014; 27:715–730.
- Bausch A.E., Ehinger R., Straubinger J., Zerfass P., Nann Y., Lukowski R. Loss of Sodium-Activated Potassium Channel Slack and FMRP Differentially Affect Social Behavior in Mice. *Neuroscience*. 2018; 1(384):361–374.
- Benarroch E.E. Brain iron homeostasis and neurodegenerative disease. *Neurology*. 2009; 72:1436–1440.
- Berridge M.J. Calcium signalling and psychiatric disease: bipolar disorder and schizophrenia. *Cell Tissue Res*. 2014; 357(2):477–492.
- Blanke M.L., VanDongen A.M.J. Activation Mechanisms of the NMDA Receptor. In: Van Dongen A.M., editor. *Biology of the NMDA Receptor*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2009. Ch. 13.
- Blaurock-Busch E., Amin O.R., Dessoki H.H., Rabah T. Toxic Metals and Essential Elements in Hair and Severity of Symptoms Among Children With Autism. *Maedica (Buchar)*. 2012; 7(1):38–48.
- Błażewicz A., Makarewicz A., Korona-Glowniak I., Dolliver W., Kocjan R. Iodine in autism spectrum disorders. *J Trace Elem. Med. Biol*. 2016; 34:32–37.
- Brown A.S., Surcel H.M., Hinkka-Yli-Salomaki S., Cheslack Postava K., Bao Y., Sourander A. Maternal thyroid autoantibody and elevated risk of autism in a national birth cohort. *Prog. Neuro psychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2015; 57:86–92.
- Coghlan S., Horder J., Inkster B., Mendez M.A., Murphy D.G., Nutt D.J. GABA system dysfunction in autism and related disorders: from synapse to symptoms. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2012; 36:2044–2055.
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis [published correction appears in *Lancet*. 2013 Apr 20; 381(9875):1360] [published correction appears in *Lancet*. 2013 Apr 20; 381(9875):1360]. *Lancet*. 2013; 381(9875):1371–1379.
- D'Adamo M.C., Moro F., Imbrici P., Martino D., Roscini M., Santorelli F.M. The emerging role of the inwardly rectifying K⁺ channels in autism spectrum disorders and epilepsy. *Malta Med*. 2011a; 23:10–14.
- D'Onofrio S.M., Kezunovic N., Hyde J.R., Luster B., Messias E., Urbano F.J., Garcia-Rill E. Modulation of gamma in the pedunculopontine nucleus (PPN) by neuronal calcium sensor protein-1 (NCS-1): Relevance to schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of neurophysiology. J Neurophysiol*. 2015; 113(3):709–719.
- Dason J.S., Romero-Pozuelo J., Atwood H.L., Ferrús A. Multiple Roles for Frequenin/NCS-1 in Synaptic Function and Development. *Mol Neurobiol*. 2012; 7–11.
- de Rezende V.B., Rosa D.V., Comim C.M., Magno L.A., Rodrigues A.L., Vidigal P., Jeromin A., Quevedo J., Romano-Silva M.A. NCS-1 deficiency causes anxiety and depressive-like behavior with impaired non-aversive memory in mice. *Physiol Behav*. 2014; 10(130):91–98.
- Dipaolo R.V., Kanfer J.N., Newberne P.M. Copper deficiency and the central nervous system. *J. Neuropathol. Exp. Neurol*. 1974; 33(2):226–236.
- Dosman C.F., Drmic I.E., Brian J.A., Senthilselvan A., Harford M., Smith R., Roberts S.W. Ferritin as an indicator of suspected iron deficiency in children with autism spectrum disorder: prevalence of low serum ferritin concentration. *Dev. Med. Child. Neurol*. 2006; 48(12):1008–1009.
- Erikson K.M., Jones B.C., Hess E.J., Zhang Q., Beard J.L. Iron deficiency decreases dopamine D1 and D2 receptors in rat brain. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 2001; 69(3–4):409–418.
- 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.
- Faber S., Zinn G.M., Kern J.C., Kingston H.M.S. The plasma zinc/serum copper ratio as a biomarker in children with autism spectrum disorders. *Biomarkers*. 2009; 14(3):171–180.

- Fido A., Al-Saad S. Toxic trace elements in the hair of children with autism. *Neurosciences (Riyadh). Autism*. 2005; 9(3):290–298.
- Filon J., Ustymowicz-Farbiszewska J., Krajewska-Kulak E. Analysis of lead, arsenic and calcium content in the hair of children with autism spectrum disorder. *BMC Public Health*. 2020; 23:20(1):383.
- Fuglestad A., Rao R., Georgieff M.K. The role of nutrition in cognitive development. In: *Handbook in Developmental Cognitive Neuroscience*. Cambridge/MA: MIT Press. 2008. 2nd ed. 623–641.
- Galland L. Magnesium, Stress and Neuropsychiatric Disorders. *Magnes. Trace Elem.* 1991–1992; 10(2–4):287–301.
- Gargus J.J. Genetic calcium signaling abnormalities in the central nervous system: seizures, migraine, and autism. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2009; 1151:133–156.
- Gentile P.S., Trentalange M.J., Zamichek W., Coleman M. Brief report: trace elements in the hair of autistic and control children. *J. Autism. Dev. Disord.* 1983; 13(2):205–206.
- Grabrucker S., Jannetti L., Eckert M., Gaub S., Chhabra R., Pfaender S., Mangus K., Reddy P.P., Rankovic V., Schmeisser M.J. Zinc deficiency dysregulates the synaptic ProSAP/Shank scaffold and might contribute to autism spectrum disorders. *Brain*. 2014; 137:137–152.
- Hamza R.T., Hewedi D.H., Sallam M.T. Iodine deficiency in Egyptian autistic children and their mothers: relation to disease severity. *Arch. Med. Res.* 2013; 44(7):555–561.
- Hergüner S., Keleşoğlu F.M., Tamdır C., Cöptür M. Ferritin and iron levels in children with autistic disorder. *Eur. J. Pediatr.* 2012; 171(1):143–146.
- Holmes A.S., Blaxill M.F., Haley B.E. Reduced levels of mercury in first baby haircuts of autistic children. *Int. J. Toxicol.* 2003; 22(4):277–285.
- Hu T., Xu H., Wang C., Qin H., An Z. Magnesium enhances the chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells by inhibiting activated macrophage-induced inflammation. *Sci Rep.* 2018; 8(1):3406.
- Keller R., Basta R., Salerno L., Elia M. Autism, epilepsy, and synaptopathies: a not rare association. *Neurol. Sci.* 2017; 38(8):1353–1361.
- Lee H., Lin M.C., Kornblum H.I., Papazian D.M., Nelson S.F. Exome sequencing identifies de novo gain of function missense mutation in KCND2 in identical twins with autism and seizures that slows potassium channel inactivation. *Hum. Mol. Genet.* 2014; 1;23(13):3481–3489.
- Lepping P., Huber M. Role of zinc in the pathogenesis of attention-deficit hyperactivity disorder: implications for research and treatment. *CNS Drugs*. 2010; 24(9):721–728.
- Levie D., Bath S.C., Guxens M., Korevaar T.I., Dineva M., Fano E., Ibarluzea J.M., Llop S., Murcia M., Rayman M.P., Sunyer J., Peeters R.P., Tiemeier H. Maternal Iodine Status During Pregnancy Is Not Consistently Associated with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder or Autistic Traits in Children. *J. Nutr.* 2020 Mar 14.
- Levie D., Korevaar T.I.M., Bath S.C., Dalmau-Bueno A., Murcia M., Espada M., Dineva M., Ibarluzea J.M., Sunyer J., Tiemeier H., Rebagliato M., Rayman M.P., Peeters R.P., Guxens M. Thyroid Function in Early Pregnancy, Child IQ, and Autistic Traits: A Meta-Analysis of Individual Participant Data. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018; 1;103(8):2967–2979.
- Li S.O., Wang J.L., Björklund G., Zhao W.N., Yin C.H. Serum copper and zinc levels in individuals with autism spectrum disorders. *Neuroreport*. 2014; 25(15):1216–1220.
- Liu X.L., Lu Y.S., Gao J.Y., Marshall C., Xiao M., Miao D.S., Karaplis A., Goltzman D., Ding J. Calcium Sensing Receptor Absence Delays Postnatal Brain Development via Direct and Indirect Mechanisms. *Mol. Neurobiol.* 2013:1–11.
- Lohmann C. Calcium signaling and the development of specific neuronal connections. *Prog. Brain. Res.* 2009; 175:443–452.
- Lozoff B., Clark K.M., Jing Y., Armony-Sivan R., Angelilli M.L., Jacobson S.W. Dose-response relationships between iron deficiency with or without anemia and infant social-emotional behavior. *J. Pediatr.* 2008; 152:696–702.e3.
- Lozoff B., Georgieff M.K. Iron deficiency and brain development. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2006; 13:158–165.
- McCann J.C., Ames B.N. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85(4):931–945.
- Neher E., Sakaba T. Multiple roles of calcium ions in the regulation of neurotransmitter release. *Neuron*. 2008; 59:861–872.
- Nye C., Brice A. Combined vitamin B6-magnesium treatment in autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 2005(4):CD003497.
- Opazo C.M., Greenough M.A., Bush A.I. Copper: from neurotransmission to neuroproteostasis. *Front. Aging Neurosci.* 2014; 6:143.
- Park J.D., Liu Y., Klaassen C.D. Protective effect of metallothionein against the toxicity of cadmium and other metals. *Toxicology*. 2001; 163:93–100.
- Piton A., Michaud J.L., Peng H., Aradhya S., Gauthier J., Mottron L., Champagne N., Lafrenière R.G., Hamdan F.F., S2D team; Joobar R., Fombonne E., Marineau C., Cossette P., Dubé M.-P., Haghghi P., Drapeau P., Barker P.A., Carbonetto S., Rouleau G.A. Mutations in the calcium-related gene IL1RAPL1 are associated with autism. *Hum. Mol. Genet.* 2008; 17:3965–3974.
- Prezioso G., Giannini C., Chiarelli F. Effect of Thyroid Hormones on Neurons and Neurodevelopment. *Horm. Res. Paediatr.* 2018; 90(2):73–81.
- Priya L., Geetha A. Level of trace elements (copper, zinc, magnesium and selenium) and toxic elements (lead and mercury) in the hair and nail of children with autism. *Biol. Trace Elem. Res.* 2011; 142(2):148–158.
- Reuter S., Gupta S.C., Chaturvedi M.M., Aggarwal B.B. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radic. Biol. Med.* 2010; 1; 49(11):1603–1616.
- Román G.C. Autism: Transient in utero hypothyroxinemia related to maternal flavonoid ingestion during pregnancy and to other environmental antithyroid agents. *J. Neurol. Sci.* 2007; 15; 262(1–2):15–26.
- 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; 26:28(7):783–809.

Saghazadeh A., Mahmoudi M., Meysamie A., Gharedaghi M., Zamponi G.W., Rezaei N. Possible role of trace elements in epilepsy and febrile seizures: a meta-analysis. *Nutr. Rev.* 2015; 73:760–779.

Santos G., Borges J.M.P., Avila-Rodriguez M., Gáino S.B., Barreto G.E., Rúbio É.P., Aguiar R.M., Galembeck E., Bromochenkel C.B., de Oliveira D.M. Copper and Neurotoxicity in Autism Spectrum Disorder. *Curr. Pharm. Des.* 2019; 25(45):4747–4754.

Schmunk G., Gargus J.J. Channelopathy pathogenesis in autism spectrum disorders. *Front Genet.* 2013; 5(4):222.

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., 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.

Skalny A.V., Skalnaya M.G., Bjørklund G., Gritsenko V.A., Aaseth J., Tinkov A.A. Selenium and Autism Spectrum Disorder. In: Michalke B. (eds.). *Selenium. Molecular and Integrative Toxicology.* Springer, Cham. 2018: 193–210.

Solano F. On the Metal Cofactor in the Tyrosinase Family. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 23(19):633.

Spain R.L., Leist T.P., de Sousa E.A. When Metals Compete: A Case of Copper-Deficiency Myeloneuropathy and Anemia. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2009; 5(2):106–111.

Stangherlin A., O'Neill J.S. Signal Transduction: Magnesium Manifests as a Second Messenger. *Curr. Biol.* 2018; 17(28(24)):R1403–R1405.

Strunecka A., Blaylock R.L., Patocka J., Strunecky O. Immunoexcitotoxicity as the central mechanism of etiopathology and treatment of autism spectrum disorders: A possible role of fluoride and aluminum [published correction appears. *SurgNeurol. Int.* 2018 May. 08;9:98]. *Surg. Neurol. Int.* 2018; 9:74.

Swardfager W., Herrmann N., Mazereeuw G., Goldberger K., Harimoto T., Lanctôt K.L. Zinc in depression: a meta-analysis. *Biol. Psychiatry.* 2013; 74:872–878.

Tinkov A.A., Skalnaya M.G., Simashkova N.V., Klyushnik T.P., Skalnaya A.A., Bjørklund G., Notova S.V., Kiyayeva E.V., Skalny A.V. Association between catatonia and levels of hair and serum trace elements and minerals in autism spectrum disorder. *Biomed. Pharmacother.* 2019; 109:174–180.

Trudeau M.S., Madden R.F., Parnell J.A., Gibbard W.B., Shearer J. Dietary and Supplement-Based Complementary and Alternative Medicine Use in Pediatric Autism Spectrum Disorder. *Nutrients.* 2019; 11(8):1783.

Vallet S.D., Ricard-Blum S. Lysyl Oxidases: From Enzyme Activity to Extracellular Matrix Cross-Links. *Essays Biochem.* 2019; 13(63(3)):349–364.

Vinceti M., Mandrioli J., Borella P., Michalke B., Tsatsakis A., Finkelstein Y. Selenium neurotoxicity in humans: bridging laboratory and epidemiologic studies. *Toxicol. Lett.* 2014; 230(2):295–303.

Vizard T.N., O'Keeffe G.W., Gutierrez H., Kos C.H., Riccardi D., Davies A.M. Regulation of axonal and dendritic growth by the extracellular calcium-sensing receptor. *Nat. Neurosci.* 2008; 11:285–291.

Wecker L., Miller S.B., Cochran S.R., Dugger D.L., Johnson W.D. Trace element concentrations in hair from autistic children. *J. Ment. Defic. Res.* 1985; 29(Pt. 1):15–22.

Weiss J.L., Hui H., Burgoyne R.D. Neuronal calcium sensor-1 regulation of calcium channels, secretion, and neuronal outgrowth. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2010; 30:1283–1292.

Weiss L.A., Escayg A., Kearney J.A., Trudeau M., MacDonald B.T., Mori M., Reichert J., Buxbaum J.D., Meisler M.H. Sodium channels SCN1A, SCN2A and SCN3A in familial autism. *Mol. Psychiatry.* 2003; 8(2):186–194.

Yamanaka R., Shindo Y., Hotta K., Suzuki K., Oka K. GABA-Induced Intracellular Mg²⁺ Mobilization Integrates and Coordinates Cellular Information Processing for the Maturation of Neural Networks. *Curr. Biol.* 2018; 17(28(24)):3984–3991.

Yasuda H., Yasuda Y., Tsutsui T. Estimation of autistic children by metallomics analysis. *Sci. Rep.* 2013; 3:1199.

Young A.M., Campbell E., Lynch S., Suckling J., Powis S.J. Aberrant NF-kappaB expression in autism spectrum condition: a mechanism for neuroinflammation. *Front Psychiatry.* 2011; 2:27.

ESSENTIAL ELEMENTS IN THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF AUTISM SPECTRUM DISORDER IN CHILDREN

L.N. Chernova

First Sechenov Moscow State Medical University, 19-1, Bolshaya Pirogovskaya Street, Moscow, 119146, Russia

ABSTRACT. A large number of studies have been conducted up to date associated with the elemental status of children with Autism Spectrum Disorder (ASD). However, it is still difficult to fully explain the relationship between ASD and elements due to previous inconsistent scientific results. The article reviews the possible role of essential elements in the etiopathogenesis of ASD in children. An imbalance of essential elements can cause a disruption in development of central nervous system. It leads to impaired differentiation and proliferation of neurons and disruption in myelination, affects neurochemistry and neurotransmitter balance, provokes oxidative stress and neuroinflammation. In particular, the balance of trace elements such as copper, iron and selenium is necessary to maintain the antioxidant defense systems. Increased levels of free radicals lead to cellular damage, oxidative stress and neuroinflammation linked to ASD. Magnesium and calcium, acting as secondary messengers in the central nervous system (CNS), regulate the processes of neural networks' maturation and neurotransmitter release. An imbalance of potassium and sodium changes electrical activity of the brain and may be the cause of epileptiform discharges in ASD. Zinc provides the processes of neuronal migration and neurotransmission, while copper, iodine and iron contribute to myelination of nerve fibers.

KEYWORDS: trace elements, micronutrients, macronutrients, autism, neurodevelopmental disorders, etiology, pathogenesis.