

РАССТРОЙСТВА АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА: ЭТИОЛОГИЯ, ЛЕЧЕНИЕ, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К МОДЕЛИРОВАНИЮ

УДК 615.035.4
DOI: 10.17816/RCF16121-27

© Н.В. Лавров^{1, 2}, П.Д. Шабанов^{1, 2}

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия;

² ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Лавров Н.В., Шабанов П.Д. Расстройства аутистического спектра: этиология, лечение, экспериментальные подходы к моделированию // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16. – № 1. – С. 21–27. doi: 10.17816/RCF16121-27

Поступила в редакцию 21.12.2017

Принята к печати 27.02.2018

◆ **Резюме.** Изучение расстройств мозговой деятельности при снижении социализации является актуальной современной проблемой. В статье представлен обзор литературных данных относительно эпидемиологии, этиологии и лечения расстройств аутистического спектра. Особое внимание уделяется экспериментальным моделям аутизма, поскольку именно моделирование

позволяет проверить гипотезы относительно природы заболевания и провести апробацию новых лечебных методов.

◆ **Ключевые слова:** расстройства аутистического спектра; эпидемиология; этиология; фармакотерапия; психотерапия; экспериментальное моделирование.

AUTISM SPECTRUM DISORDERS: ETIOLOGY, TREATMENT. MODELS AND EXPERIMENTAL STUDIES

© N.V. Lavrov^{1, 2}, P.D. Shabanov^{1, 2}

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Lavrov NV, Shabanov PD. Autism spectrum disorders: etiology, treatment. Models and experimental studies. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(1):21-27. doi: 10.17816/RCF16121-27

Received: 21.12.2017

Accepted: 27.02.2018

◆ **Abstract.** The study of disorders of brain activity related to the violation of socialization is the current scientific problem. The article presents a review of the literature regarding the epidemiology, etiology and treatment of autism spectrum disorders. Special attention is paid to experimental models of autism, since simulation allows to test hypotheses

about the nature of the disease and to carry out testing of new treatment methods.

◆ **Keywords:** autism spectrum disorders; epidemiology; etiology; pharmacotherapy; psychotherapy; experimental modeling.

ВВЕДЕНИЕ

Выяснение мозговых механизмов социальной дезадаптации составляет проблему, актуальность которой возрастает по мере прогресса общества и расширения масштабов межличностной коммуникации. Сниженная социализация у ребенка негативно влияет на внутрисемейные взаимоотношения и угрожает семейной целостности [8]. Поскольку наиболее отчетливо дезадаптационные механизмы проявляются в условиях психоэмоциональной и органической патологии ЦНС, исследование механизмов основывается на клинических данных и моделях, воспроизводящих поведенческие расстройства.

Патологию, определяемую как «аутизм» (от греч. αὐτός — сам), впервые подробно описал в 1911 г. швейцарский психиатр Е. Bleuler [20]. Именно он предложил заменить диагноз *dementia praecox* (преждевременное слабоумие) термином «шизофрения». При этом он объединял аутизм с шизофренией и считал, что он выступает одним из частных ее проявлений. Благодаря накоплению знаний относительно мозговой организации углублялось понимание природы аутизма. L. Kanner [35], один из основоположников детской психиатрии, классифицировал «детский аутизм» в качестве отдельного заболевания и обозначил момент его возникновения. Было отмечено, что заболевание проявляется в воз-

расте до трех лет. В настоящее время в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) диагноз «детский аутизм» с кодом F84.0 включен в группу общих расстройств психологического развития под рубрикой F84 [9]. Расстройства аутистического спектра (РАС) определяют состав этой группы. Основанием для диагноза «детский аутизм» служат специфические симптомы. Нарушение социального взаимодействия, расстройство коммуникационных способностей и наличие стереотипного поведения со стремлением к однообразным, повторяющимся действиям обязательно выявляются при постановке диагноза. Специфические обязательные признаки сопряжены с неспецифическими симптомами, к которым относятся нарушения сна, избирательность в приеме пищи, аутоагрессия и приступы гнева, страхи, эпилептические припадки, задержка умственного развития. В то же время у детей с РАС могут встречаться и высокие способности к определенным узким областям знаний, например к математике. Такие больные могут обладать обширной памятью. Они запоминают больше деталей воспринимаемых объектов, чем здоровые дети.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АУТИЗМА

Распространенность расстройств аутистического спектра широко варьирует в зависимости от возраста и пола человека, географии и особенно от диагностических критериев [56, 57]. Статистика детского аутизма показывает, что у мальчиков РАС наблюдаются в 4,3 раза чаще, чем у девочек [39]. С каждым годом увеличивается количество диагностированных случаев. Если обратиться к данным исследований, проведенных в США, прослеживается следующая динамика. В 1996 г. количество детей, которым поставили диагноз «детский аутизм», составило 0,7 на 1000 исследований, а в 2007 г. — 5,2 на 1000. У взрослых в 2007 г. зарегистрировано 6 случаев РАС на каждую тысячу обследованных пациентов. Согласно опубликованным сведениям за 2011–2012 гг., число школьников с РАС достигло 2 % [24]. Увеличение количества выявляемых случаев РАС, согласно мнению некоторых специалистов [30, 49], объясняется расширением диагностических критериев. Но это мнение подвергается критике авторами [32], которые полагают, что увеличение распространенности аутизма невозможно объяснить только изменениями в подходе к диагностике заболевания. Авторы обратили внимание на мозаичность симптомов РАС и отметили неизлечимость этого заболевания в настоящее время из-за недостаточного прогресса медицинских наук. Особо выделяется то обстоятельство, что больные, страдающие аутизмом, должны находиться под особым вниманием социума. Признание этого обстоятельства согласуется с результатами наблюдений за семьями с неизлечимыми больными [8]. В Российской Федерации, по

официальным статистическим данным НЦПЗ РАМН на 1999 г., частота встречаемости аутизма составляла до 26 случаев на 10 000 человек [13].

ЭТИОЛОГИЯ АУТИЗМА

Обстоятельства и факторы, провоцирующие аутизм, в настоящее время активно изучаются. К настоящему времени выявить механизм развития заболевания не удается. Причину заболевания достоверно устанавливают в 40 % случаев, в остальных случаях причина остается неизвестной [46]. Симптомы РАС объективно ассоциированы с изменениями в головном мозге, определенная роль отводится генетическим факторам: мутации и взаимодействие генов [14]; влияние веществ, способных вызвать врожденные дефекты [15]; внешняя среда и эпигенетические факторы [45]. Немаловажное значение имеют и повышение активности иммунной системы [53]; пренатальный стресс; дефицит витамина D [22] или недостаток тиреоидных гормонов у матери [47]. Состояние организма матери играет важную роль во время беременности («материнский эффект») [5]. Так, например, у матерей старше 35 лет риск рождения детей с РАС повышается на 30 % [49]; по другим данным, зрелый возраст отца (старше 40 лет) повышает риск рождения детей с симптомами РАС в 5,75 раза по сравнению с отцами, чей возраст меньше 30 лет [42]. Помимо «возрастного» фактора немаловажное значение имеет и раса родителей: чернокожие люди имеют больше шансов родить детей с симптомами РАС, чем европеоиды [25]. Надо сказать, что, возможно, причиной послужила не «другая раса», а то, что исследование проводилось на чернокожих иммигрантах, и здесь на первый план могли выйти иммунные, гормональные или другие причины, связанные с переездом в другую климатическую зону.

Изучая природу РАС, L. Kanner [35] предположил, что детский аутизм может иметь наследственную природу. Он писал, что члены семей больных детей тоже имели аутистические черты. К настоящему времени накопилось достаточно много фактов, свидетельствующих о том, что одной из главных причин возникновения РАС являются генетические и хромосомные синдромы, аномалии головного мозга, соединительнотканная дисплазия, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта и другие заболевания. В связи с тем что эти симптомы встречались довольно часто, возник термин «атипичный», или «синдромальный», аутизм, то есть аутизм, который является симптомом другого заболевания [12]. Достоверно доказано, что чем тяжелее клинически протекает аутизм, тем более вероятна его генетическая природа. Так, у 25–47 % больных синдромом Х-фрагильной хромосомы, 5–10 % людей с синдромом Дауна, 16–48 % пациентов с туберозным склерозом имеется какое-то РАС в анамнезе [51].

У однояйцевых близнецов аутизм встречается в 70–95 % случаев, а у dizygotic — в 10–24 %, что тоже указывает на ведущую роль наследственности в этом заболевании [20]. Несмотря на то что значение генетики в структуре аутизма несомненно, до сих пор не найдено основных ответственных генов, и причина здесь, скорее всего, кроется в многофакторной природе заболевания.

Помимо генетических, эпигенетические (связаны с экспрессией генов) факторы тоже могут служить причинами развития аутизма: некоторые симптомы заболевания могут быть вызваны изменениями в импринтинге каких-то генов («отцовский импринтинг» наблюдается при РАС) [24].

В иммунной системе при развитии аутизма также происходят различные изменения: на сегодняшний день проведено большое количество исследований, которые показывают вовлеченность аутоиммунных и воспалительных реакций в патогенез аутизма [30]. При исследовании состояния иммунной системы у детей, страдающих аутизмом, выявляли многочисленные аномалии, связанные с клеточным иммунным ответом, повышенные концентрации альфа-интерферона в крови [54]. В плазме крови больных обнаруживали повышенные концентрации провоспалительных цитокинов [16], аутоантител к нейронам и изменение проницаемости сосудистой стенки из-за активации протеолитических ферментов [7]. Причины и механизмы возникновения нарушений в иммунной системе на сегодняшний день до конца не изучены. Возможно, что эти изменения связаны с патологическими процессами, протекающими в головном мозге больного человека, но нельзя игнорировать и генетические нарушения, которые обычно присутствуют у пациентов, это тоже может быть причиной возникновения изменений в иммунной системе.

Ряд специалистов отмечают значительный вклад в течение заболевания тех или иных гормонов. Тот факт, что мальчики страдают аутизмом значительно чаще девочек, говорит о том, что тестостерон как-то влияет на патогенез аутизма. Ряд исследователей связывают РАС и изменение секреции окситоцина и вазопрессина [10]. Окситоцин — это олигопептидный гормон, который депонируется в задней доле гипофиза и играет определенную роль в социальном взаимодействии, что подтверждается в исследованиях на крысах [21, 36]. Определенное место в патогенезе заболевания занимает мелатонин. Инсулин участвует не только в утилизации глюкозы, но и модулирует возбудимость нейронов и обеспечивает секрецию нейротрансмиттеров, поэтому он тоже влияет на течение аутизма [3].

Неблагоприятные факторы окружающей среды влияют как на организм матери, так и на организм плода. И если взрослый организм более или менее способен противостоять токсинам и вредным внешним воздействиям, то развивающийся плод в утробе матери имеет гораздо меньший «запас прочности»,

и в связи этим повышается вероятность его поражения. Несмотря на большое количество материалов и данных об этиологии аутизма в литературе, отсутствует цельная концепция о природе РАС: некоторые исследования противоречат друг другу, другие работы не учитывают влияния важных факторов, провоцирующих возникновение аутизма [39]. Таким образом, следует полагать, что привести к развитию РАС могут и эндогенные, и хромосомные, и органические, и экзогенные факторы отдельно друг от друга, но клиника и выраженность симптомов аутизма в этом случае будут несколько отличаться.

ЛЕЧЕНИЕ АУТИЗМА

Терапия РАС носит симптоматический характер, поскольку отсутствует общепризнанное мнение относительно патогенеза этого заболевания. Основным методом коррекции этого расстройства является интенсивная поведенческая терапия, которую рекомендуют проводить до 20 и более часов в неделю [9]. К настоящему времени только два препарата одобрены фармакологическим комитетом по пищевым продуктам и лекарственным средствам для лечения РАС: рисперидон и арипипразол [18]. Рисперидон (рисполепт) — это атипичный нейролептик с преобладающим антипсихотическим действием, является производным пиридопиримидина. Арипипразол (абилифай) — это тоже атипичный нейролептик с преобладающим антипсихотическим действием, является производным квинолина, парциальный агонист дофаминовых рецепторов. Средняя терапевтическая доза рисперидона составляет 4 мг/сут, а арипипразола — 15 мг/сут [4]. Оба эти препараты небезопасны, они могут вызывать, например, такие побочные эффекты, как сонливость, скованность в суставах, анемия, гинекомастия, приводить к снижению полового влечения и увеличению массы тела и др.

Помимо рисполепта и арипипразола в России применяются и другие нейролептики, в том числе хлорпромазин, галоперидол, неуплептил [2]. Этот класс препаратов не устраняет причину заболевания, а только корректирует когнитивные нарушения, уменьшает агрессивные проявления, улучшает сон, стимулирует возникновение речевых навыков и улучшает гностические функции [11]. Помимо антипсихотиков используются еще и такие классы препаратов, как антидепрессанты, анксиолитики, ноотропы, витамины. Если витамины и ноотропы так или иначе можно назначать в любом возрасте, то другие препараты не рекомендованы для применения в детском возрасте, и в этом кроется противоречие: с одной стороны, их надо назначать, а с другой стороны, родители не торопятся давать такие лекарственные средства своим детям. Есть данные о том, что комбинированное применение витамина B₆ (пиридоксина) вместе с магнием оказывает

положительный эффект: улучшаются показатели социального взаимодействия и коммуникативные навыки [1]. В любом случае эффект от терапии витаминами и макроэлементами с большой долей вероятности будет уступать действию тех же нейролептиков или анксиолитиков. У ноотропных препаратов есть свои побочные эффекты, но их не так много, действие этого класса препаратов более «мягкое» и «физиологичное», поэтому эти препараты назначаются очень часто в педиатрической практике для лечения аутизма [6].

МОДЕЛИРОВАНИЕ АУТИЗМА В ЭКСПЕРИМЕНТАХ НА ЖИВОТНЫХ

Аутизм — это полиэтиологичное заболевание, модели на животных позволяют проверить гипотезы этиологии и патогенеза заболевания, разработать новые подходы к лечению этого расстройства. В связи с тем что «повторить» все симптомы аутизма сразу в эксперименте невозможно, исследователи часто сосредотачивают свое внимание на одном и реже на нескольких признаках аутизма в моделях на животных. На сегодняшний день основные модели по изучению РАС базируются на изучении крыс, так как в сравнении с мышами или рыбками (*zebrafish*) у них более разнообразное социальное взаимодействие друг с другом, оно ближе к человеческому.

Условно модели изучения РАС можно разделить на три группы: 1-я группа связана с изучением заболевания на мутантах, подвергнутым генетическим изменениям; 2-я группа — модели животных на основе разрушения областей в ЦНС; 3-я группа — модели животных, у которых в раннем онтогенезе были осуществлены химические воздействия.

I. Генетические модели животных

В настоящее время известно достаточно генов, которые могут участвовать в развитии аутизма, большинство из них кодируют синтез различных белков, участвующих в развитии нейронов головного мозга. Ломкая «фрагильная» X-хромосома участвует в формировании РАС часто вместе с проявлениями умственной отсталости в той или иной форме (модели крыс *Fmr1*, *Nlgn3*, *Nrxn1*, *mGluR5* и *Mesp2*) [56], но эти изменения в геноме не гарантируют 100 % возникновения заболевания. Есть семейство белков под названием «нейроглины» (*NLGN₁₋₅*), они участвуют в образовании синаптических контактов между нейронами. Так, доказано влияние нейроглинов 3-го и 4-го типов на формирование аутизма у людей [32]. У животных с дефектами в этих белках была снижена коммуникативная доминанта и ультразвуковая вокализация, уменьшена способность к обучению [33, 44]. Есть модель крыс с туберозным склерозом, в которой у грызунов ингибируются белки гамартин и туберин (продукты белков *tsc1*

и *tsc2*). Мутации в белке *tsc1* приводят к симптомам аутизма, связанным с изменениями в мозжечке животных [52]. Доказано участие гена *CNTNAP2* (ген, кодирующий трансмембранный «контактин-ассоциированно-подобный белок-2») в развитии симптомов аутизма и специфических расстройств речи. Сам белок участвует в дифференциации аксонов на отдельные локальные части. Мыши, у которых отсутствовал этот белок, имели симптомы РАС, а также гиперактивность и эпилептические припадки [41]. Идентифицированы гены *ARID1B*, *CHD8*, *DYRK1A*, *grin2b*, *SCN2A*, которые тоже повышают риск развития аутизма, но пока нет более точных данных об этих животных моделях. Появилась информация о том, что мыши, у которых отсутствует ген окситоцина, имеют глубокий дефицит социальной коммуникации, это было замечено и у крыс, лишенных вазопрессина, или у мышей, у которых отсутствует рецептор вазопрессина *V1a* [35].

II. Моделирование аутизма посредством структурных поражений ЦНС

При аутизме так или иначе поражается головной мозг. В связи с этим фактом разработаны модели на животных, которые воспроизводят симптомы аутизма на основе направленного разрушения каких-либо структур в мозге. Так при двустороннем повреждении миндалевидного тела у приматов снижалось социальное взаимодействие друг с другом [17]. При разрушении верхней височной борозды у животных возникали трудности в реагировании на социальные сигналы, например взгляд [40].

III. Модели аутизма, провоцируемого нарушениями развития в раннем онтогенезе

Известно, что воздействие некоторых агентов в критические периоды во время беременности приводит к аутизму [28]: пренатальное введение этанола, вальпроевой кислоты (универсальное противосудорожное средство), талидомида (снотворное) и мизопростола (синтетический аналог простагландина *E₁*) [27] увеличивает частоту возникновения аутизма. Введенные препараты модулируют экспрессию генов; участвуют в апоптозе, дифференцировке и миграции нейронов. Вирусная инфекция матери, например борнавирус (*Bornavirus*) [43], как тератоген, вызывает изменения в головном мозге крыс, в том числе приводящие к развитию РАС. Появились исследования, которые показывают, что введение антител к клеткам Пуркинье (крупные эфферентные нервные клетки, имеющиеся в большом количестве в коре мозжечка) и другим нейронам может вызывать аутизм у потомства [26]. Инфекция в организме матери во время беременности запускает иммунную реакцию, которая заключается в выработке цитокинов (интерлейкин-6 является ключевым цитокином, обеспечивающим иммунный ответ). Интерлейкин-6 способен проникать через плацентарный барьер и активиро-

вать иммунную систему плода, что приводит к необратимым неврологическим и иммунологическим изменениям, в том числе к таким, как аутизм [37, 50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения деятельности мозговых механизмов при снижении социализации изучаются у больных аутизмом, поскольку наиболее отчетливо эти нарушения проявляются в условиях психоэмоциональной и органической патологии. Исследования РАС становятся все более актуальными, поскольку последнее десятилетие наблюдается рост числа больных РАС. Большую часть из них составляют дети, поэтому педиатрия занимает значительную часть исследований.

В статье представлен обзор литературных данных относительно эпидемиологии, этиологии и лечения расстройств аутистического спектра. Кроме того, внимание фокусируется на экспериментальных моделях аутизма, поскольку моделирование позволяет проверить ряд гипотез относительно природы заболевания и произвести апробацию новых лечебных препаратов. Анализ данных свидетельствует об отсутствии общепризнанной цельной концепции природы РАС, а отсутствие надежных методов лечения заставляет признать неизлечимость заболевания в настоящее время. Представленный в статье материал дает возможность наметить ориентиры будущих усилий по экспериментальному изучению РАС. Необходим поиск моделей, которые достоверно воспроизводят РАС. Эти модели должны воспроизводить процессы раннего онтогенеза, когда инициируется патогенез РАС. Благодаря экспериментальным моделям открывается перспектива выбора эффективных и безопасных препаратов, гарантирующих излечение РАС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Башнина В.М. Аутизм в детстве. – М.: Медицина, 1999. [Bashnina VM. Autism in childhood. Moscow: Meditsina; 1999. (In Russ.)]
2. Бобылова М.Ю., Печатникова Н.Л. Генетика аутизма (обзор зарубежной литературы) // Русский журнал детской неврологии. – 2013. – Т. 8. – № 3. – С. 31–45. [Bobylova MYu, Petchatnikova NL. Genetics of autistic disorder (review of foreign literature). *Russian Journal of Child Neurology*. 2013;8(3):31-45. (In Russ.)]
3. Вакула И.Н., Васянина Ю.Ш., Горбунова З.Х., и др. Применение атипичных нейролептиков при реабилитации детей с аутизмом в рамках системного подхода // Кубанский научный медицинский вестник. – 2007. – № 6. – С. 7–12. [Vakula IN, Vasjanina USh, Gorbunova ZX, et al. Use of atypical nuroleptics in treatment of autistic children within the faramework of system approach. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2007;(6):7-12. (In Russ.)]
4. Горшков-Кантакузен В.А., Шпикалова М.А. Корреляция уровней окситоцина у детей разных этнических групп с аутизмом и расстройствами аутистического спектра // Бюллетень науки и практики. – 2016. – № 12. – С. 171–178. [Gorshkov-Kantakuzen VA, Shpikalova MA. The correlation of oxytocin in children of different ethnic groups with autism and autistic spectrum disorder. *Bulletin of science and practice*. 2016;(12):171-178. (In Russ.)]
5. Калинина М.А., Козловская Г.В., Голубева Н.И. Комплексное лечение расстройств аутистического спектра малыми дозами рисперидона и мемантина у детей // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2016. – № 1. – С. 25–29. [Kalinina MA, Kozlovskaya GV, Golubeva NI. Co-treatment with low doses of risperidone and memantine of children autism spectrum disorders. *Sovremennaya terapiya v psikhiatrii i nevrologii*. 2016;(1):25-29. (In Russ.)]
6. Ключник Т.П. Состояние врожденного и приобретенного иммунитета у детей с психотическими формами расстройств аутистического спектра // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111. – № 8. – С. 41–45. [Klyushnik TP. State of innative and adoptive immunity in children with psychotic forms of disorders of autistic spectrum. *Zhurnal nevroogii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(8):41-45. (In Russ.)]
7. Куценко Н.И. Тактика лечения раннего детского аутизма в центре развития речи // Тюменский медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 8–10. [Kutsenko NI. Tactics of treatment of early children autism in the center of speech development. *Tyumenskii meditsinskii zhurnal*. 2012;(3):8-10. (In Russ.)]
8. Лаврова Н., Лавров Н. Семейные проблемы в системном аспекте: восточная версия методов системной семейной психотерапии (Практическое руководство для психотерапевтов). Saarbrücken: OSM DEU GmbH, 2017. [Lavrov N, Lavrova N. Family problems in systemic aspect: east version of methods for systemic family therapy. Practical guide for psychotherapists. Saarbrücken: OSM DEU GmbH; 2017. (In Russ.)]
9. Международная классификация болезней десятого пересмотра МКБ-10 // <http://mkb10.su> [International classification of deaseses. 10th edition. <http://mkb10.su> (In Russ.)]
10. Пороховник Л.Н., Костюк С.В., Ершова Е.С., и др. Материнский эффект при детском аутизме: повышенный уровень повреждений ДНК у пациентов и их матерей // Биомедицинская химия. – 2016. – Т. 62. – № 4. – С. 466–470. [Porochovnik LN, Kostyuk SV, Ershova ES, et al. Mother's effect in children's autism elevated level of impaired DNA in patients and its mothers. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2016;62(4):466-470. (In Russ.)]
11. Прошин С.Н., Дьячук Г.И., Лапкина Г.Я., и др. Антипсихотики (фармакология и клиническое применение): Уч. пособие для студентов лечебного и медико-профилактического факультетов. – СПб.: Изд-во СЗГМУ, 2015. [Proshin SN, D'yachuk GI, Lapkina GY, et al. Antipsychotics. Pharmacology and clinical use. Practical

- guide for students. Saint Petersburg: NWSMU Press; 2015. (In Russ.)]
12. Салмина А.Б., Язуина Н.А., Кувачева Н.В., и др. Инсулин и инсулинорезистентность: новые молекулы, маркеры и молекулы-мишени для диагностики и терапии заболеваний центральной нервной системы // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – Т. 12. – № 5. – С. 104–118. [Salmina AB, Yauzina NA, Kuvacheva NV, et al. Insulin and insulin resistance: new molecule markers and target molecule for the diagnosis and therapy of diseases of the central nervous system. *Byulleten' siborskoi meditsiny*. 2013;12(5):104-108. (In Russ.)]
 13. Симашкова Н.В. Эффективная фармакотерапия и реабилитация больных с расстройствами аутистического спектра // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 19. – С. 44–50. [Simashkova N. Efficient pharmacotherapy and rehabilitation of patients with disorders of autistic spectrum. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2011;19:44-50. (In Russ.)]
 14. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б. Комбинированное применение витамина В₆ и магния в лечении расстройств аутистического спектра // Академический журнал Западной Сибири. – 2014. – Т. 10. – № 1(50). – С. 43. [Filippova NV, Baryl'nik YB. Combined usage of vitamin B₆ and magnium in tratment of disorders of autistic spectrum. *Akademicheskii zhurnal Zapadnoi Sibiri*. 2014;10(1, 50):43. (In Russ.)]
 15. Abrahams BS, Geschwind DH. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet*. 2008;9(5):341-355. doi: 10.1038/nrg2346.
 16. Arndt TL, Stodgell CJ, Rodier PM. The teratology of autism. *Int J Dev Neurosc*. 2005;23(2-3):189-199. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2004.11.001.
 17. Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, et al. Associations of impaired behaviors with elevated plasma chemokines in autism spectrum disorders. *J Neuroimmunol*. 2011;232(1-2):196-199. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.10.025.
 18. Bachevalier J. Medial temporal lobe structures and autism: a review of clinical and experimental findings. *Neuropsychologia*. 1994;32(6):627-648.
 19. Bent S, Hendren RL. Complementary and alternative treatments for autism part1: evidence-supported treatments. *AMA Journal of Ethics*. 2015;17(4):369-74. doi: 10.1001/journalofethics.2015.17.4.sect1-1504.
 20. Bleuler E. Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. *Handbuch der Psychiatrie*. Leipzig; 1911.
 21. Brkanac Z, Raskind WH, Kin BH. Pharmacology and genetics of autism: implications for diagnosis and treatment. *Per Med*. 2008;5(6):599-607. doi: 10.2217/17410541.5.6.599.
 22. Calcagnoli F, Meyer N, de Boer SF, et al. Chronic enhancement of brain oxytocin levels causes enduring anti-aggressive and pro-social explorative behavioral effects in male rats. *Horm Behav*. 2014;65(4):427-433. doi: 10.1016/j.yhbeh.2014.03.008.
 23. Cannell JJ. Autism and vitamin D. *Med Hypotheses*. 2008;70(4):750-759. doi: 10.1016/j.mehy.2007.08.016.
 24. CDC and HRSA issue report on changes in prevalence of parent-reported Autism Spectrum Disorder in school-aged children // http://www.cdc.gov/media/releases/2013/a0320_autism_disorder.html.
 25. Crespi B, Badcock C. Psychosis and autism as diametrical disorders of the social brain. *Behav Brain Sci*. 2008;31(3):241-61; discussion 261-320. doi: 10.1017/S0140525X08004214.
 26. Croen LA, Grether JK, Selvin S. Descriptive epidemiology of autism in a California population: who is at risk? *J Autism Dev Disord*. 2002;32(3):217-224.
 27. Dalton P, Deacon R, Blamire A, et al. Maternal neuronal antibodies associated with autism and a language disorder. *Ann Neurol*. 2003;53(4):533-537. doi: 10.1002/ana.10557.
 28. Dufour-Rainfray D, Vourc'h P, Tourlet S, et al. Fetal exposure to teratogens: evidence of genes involved in autism. *Neurosci Biobehav*. 2011;35(5):1254-1265. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.12.013.
 29. Erdogan H, Antar V, Kaya AH, et al. Animal models of autism spectrum disorder. *J Neurol Stroke*. 2017;6(4):1-6. doi: 10.15406/jnsk.2017.06.00209.
 30. Fombonne E. The prevalence of autism. *JAMA*. 2003;289(1):87-89.
 31. Goines P, Van de Water J. The immune system's role in the biology of autism. *Curr Opin Neurol*. 2010;23(2):111-117. doi: 10.1097/WCO.0b013e3283373514.
 32. Grether JK, Rosen NJ, Smith KS, Croen LA. Investigation of shifts in autism reporting in the California Department of Developmental Services. *J Autism Dev Disord*. 2009;39(10):1412-1419. doi: 10.1007/s10803-009-0754-z.
 33. Jamain S, Quach H, Betancur C, et al. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet*. 2003;34(1):27-29. doi: 10.1038/ng1136.
 34. Jamain S, Radyushkin K, Hammerschmidt K, et al. Reduced social interaction and ultrasonic communication in a mouse model of monogenic heritable autism. *Proc Natl Acad*. 2008;105(5):1710-1715. doi: 10.1073/pnas.0711555105.
 35. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*. 1943;2:217-250.
 36. Lim MM, Bielsky IF, Young LJ. Neuropeptides and the social brain: Potential rodent models of autism. *Int J Dev Neurosci*. 2005;23(2-3):235-243. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2004.05.006.
 37. Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(9):524-538. doi: 10.1038/nrn3044.
 38. Meyer U, Engler A, Weber L, et al. Preliminary evidence for a modulation of fetal dopaminergic development by maternal immune activation during pregnancy. *Neurosci*. 2008;154:701-709. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.04.031
 39. Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, et al. The epidemiology of autism spectrum disorders. *Ann Rev Public Health*. 2007;28:235-258. doi: 10.1146/annurev.publhealth.28.021406.144007.

40. Ng M, de Montigny JG, Ofner M, Do MT. Environmental factors associated with autism spectrum disorder: a scoping review for the years 2003-2013. *Health Promot Chronic Dis Prev Can.* 2017;37(1):1-23.
41. Olexova L, Talarovicova A, Lewis-Evans B, et al. Animal models of autism with a particular focus on the neural basis of changes in social behaviour: an update article. *Neurosci Res.* 2012;74(4):184-194. doi: 10.1016/j.neures.2012.10.004.
42. Penagarikano O, Abrahams BS, Herman EI, et al. Absence of CNTNAP2 leads to epilepsy, neuronal migration abnormalities, and core autism-related deficits. *Cell.* 2011;147(1):235-246. doi: 10.1016/j.cell.2011.08.040.
43. Penrose LS. Parental age and mutation. *Lancet.* 1955;269(6885):312-313.
44. Pletnikov MV, Moran TH, Carbone KM. Borna disease virus infection of the neonatal rat: Developmental brain injury model of autism spectrum disorders. *Frontiers in Bioscience.* 2002;7:593-607. doi: 10.2741/A797.
45. Radyushkin K, Hammerschmidt K, Boretius S, et al. Neuroligin-3-deficient mice: model of a monogenic heritable form of autism with an olfactory deficit. *Genes Brain Behav.* 2009;8(4):416-425. doi: 10.1111/j.1601-183X.2009.00487.x.
46. Rapin I, Tuchman RF. Autism: definition, neurobiology, screening, diagnosis. *Pediatr Clin North Am.* 2008;55(5):1129-1146. doi: 10.1016/j.pcl.2008.07.005.
47. Rauch A, Hoyer J, Guth S, et al. Diagnostic Yield of various Genetic Approaches in Patients with Unexplained Developmental Delay Or Mental Retardation. *Am J Med Genet A.* 2006;140:2063-2074. doi: 10.1002/ajmg.a.31416.
48. Roman GC. Autism: transient in utero hypothyroxinemia related to maternal flavonoid ingestion during pregnancy and to other environmental antithyroid agents. *J Neurol Sci.* 2007;262(1-2):15-26. doi: 10.1016/j.jns.2007.06.023.
49. Rutter M. Incidence of autism spectrum disorders: changes over time and their meaning. *Acta Paediatr.* 2005;94(1):2-15.
50. Sandin S, Hultman CM, Kolevzon A, et al. Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: a review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;51(5):477-486.e1. doi: 10.1016/j.jaac.2012.02.018.
51. Smith SE, Li J, Garbett K, et al. Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. *J Neurosci.* 2007;(27):10695-10702. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2178-07.2007.
52. Strømme P, Mangelsdorf ME, Scheffer IE, Gecz J. Infantile spasms, dystonia, and other X-linked phenotypes caused by mutations in aristaless related homeobox gene, ARX. *Brain Dev.* 2002;24(5):266-268.
53. Tsai PT, Hull C, Chu Y, et al. Autistic-like behaviour and cerebellar dysfunction in Purkinje cell Tsc1 mutant mice. *Nature.* 2012;488(7413):647-651. doi: 10.1038/nature11310.
54. Taylor J. Body by Darwin: How Evolution Shapes Our Health and Transforms Medicine. Moscow: Alpina Publisher; 2016.
55. Warren RP, Yonk J, Burger RW, Warren WL. DR-positive cells in autism: association with decreased plasma levels of the complement C4b protein. *Neuropsychobiology.* 1995;31(2):53-57. doi: 10.1159/000119172.
56. Williams JG, Higgins JP, Brayne CE. Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. *Arch Dis Child.* 2006;91(1):8-15.
57. Woher M, Scattoni ML. Behavioural methods used in rodent models of autism spectrum disorders: current standards and new developments. *Behav Brain Res.* 2013;251:5-17. doi: 10.1016/j.bbr.2013.05.047.

♦ Информация об авторах

Никанор Васильевич Лавров — канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры фармакологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия; научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: nikanlavr@rambler.ru.

Петр Дмитриевич Шабанов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия; руководитель отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

♦ Information about the authors

Nikanor V. Lavrov — PhD (Pharmacology), Senior Lecturer, Department of Pharmacology, S.M.Kirov Military Medical Academy; Scientific Researcher, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine. Saint Petersburg, Russia. E-mail: nikanlavr@rambler.ru.

Petr D. Shabanov — Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor, Head, Department of Pharmacology, S.M. Kirov Military Medical Academy; Head, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine. Saint Petersburg, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.