

УДК 612.017.1:616-008]:577.164.17:577.121
DOI https://doi.org/10.32689/2663-0672-2021-1-5

Дмитро МАЛЬЦЕВ

член Європейської академії неврології (EAN), член Українського товариства фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації (УТІАІ), один із засновників та секретар Асоціації фахівців з нейроімунології, імунотерапії та нейрореабілітації (АНІН), кандидат медичних наук, доцент, завідувач лабораторії імунології та молекулярної біології, Інститут експериментальної і клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, бульвар Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, індекс 01004 (dmaltsev@ukr.net)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6615-3072>

Dmytro MALTSEV

Member of the European Academy Of Neurology (EAN), Member of the Ukrainian Society Of Immunology, Allergology and Immunorehabilitation (UTIAI), One of the Founders and Secretary of the Association of Neuroimmunology, Immunotherapy and Neurorehabilitation (ANIN), Candidate of Medical Sciences and Laboratory, Associate Professor of Biology, Institute of Experimental and Clinical Medicine of National Medical University named after O.O. Bogomolets of the Ministry of Health of Ukraine, T. Shevchenko Boulevard, 13, Kyiv, Ukraine, postal code 01004 (dmaltsev@ukr.net)

Бібліографічний опис статті: Мальцев Д. Асоціація генетичного дефіциту фолатного циклу і розладів спектру аутизму у дітей: імунозалежні механізми церебрального пошкодження і можливості імунотерапевтичних втручань (огляд літератури). *Психологічне здоров'я*. 2021. Вип. 1 (6). С. 34–45. DOI: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2021-1-5>

Bibliographic description of the article: Maltsev, D. (2021). Asotsiatsiia henetychnoho defitsytu folatnoho tsykladu i rozladiv spektru autyzmu u ditei: imunozaiezni mekhanizmy tserebralnoho poskodzhennia i mozhlyvosti imunoterapevtychnykh vtruchan (ohliad literatury) [Association of genetic folate deficiency and autism spectrum disorders in children: immune-dependent mechanisms of cerebral damage and the possibility of immunotherapeutic interventions (literature review)]. *Psykhologichne zdorovia – Psychological Health*, 1 (6), 34–45. DOI: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2021-1-5>

**АСОЦІАЦІЯ ГЕНЕТИЧНОГО ДЕФІЦИТУ ФОЛАТНОГО ЦИКЛУ І РОЗЛАДІВ СПЕКТРУ АУТИЗМУ У ДІТЕЙ:
ІМУНОЗАЛЕЖНІ МЕХАНІЗМИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПОШКОДЖЕННЯ
І МОЖЛИВОСТІ ІМУНОТЕРАПЕВТИЧНИХ ВТРУЧАНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Анотація. Постановка проблеми. Розлади аутистичного спектру (РАС) – це група гетерогенних нейropsychiатричних порушень, які є варіабельними за фенотипом і клінічно характеризуються дефіцитом соціальних взаємодій, порушенням комунікації та стереотипною поведінкою. Одним із важливих досягнень в психіатрії останніх років є з'ясування асоціації генетичного дефіциту фолатного циклу (ГДФЦ) і РАС у дітей, на що вказують результати 5 мета-аналізів рандомізованих контрольованих клінічних досліджень.

Формулювання мети дослідження. В даному науковому огляді розглянута доказова база асоціації ГДФЦ з РАС у дітей, а також – результати досліджень щодо особливостей біохімічного профілю, оксидативного стресу, імунної дисфункції, імунозалежних механізмів ураження ЦНС, включаючи опортуністичні та умовно патогенні інфекції, автоімунні реакції, алергію, імунозапальний синдром та схильність до онкологічних уражень.

Матеріали та методи дослідження. Методологічною основою роботи є цілісне розуміння людини як біопсихосоціальної істоти, єдності психічного та соматичного. Було використано аналітичний та порівняльний методи дослідження.

Виклад основного матеріалу. Проаналізовано 27 відповідних випробувань, з них – 4 проспективних контрольованих (одне подвійне сліпе плацебо контрольоване), 6 – проспективних неконтрольованих, 2 ретроспективних контрольованих і 15 ретроспективних неконтрольованих). Загальний клінічний результат апробації препаратів нормального в/в імуноглобуліну людини за даними цього мета-аналізу полягає у покращанні з боку спілкування, гіперзбудливості, гіперактивності, пізнання, уваги, соціальної взаємодії, зорового контакту, ехолоалії, мовлення, реакції на команди, сонливості, зниженої активності, а в деяких випадках – і в повному усуненні симптомів РАС.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Наведені дані щодо успіхів апробації специфічної дієти, суплементації, імуномодуючих та протизапальних терапевтичних стратегій у дітей з РАС та намічені найперспективніші напрямки подальших клінічних досліджень. Є підстави вважати, що успішна апробація таких лікувальних стратегій в майбутньому дозволить зробити прорив у лікуванні РАС, асоційованих з ГДФЦ, у дітей, що забезпечить не тільки вилікування від важкого і наразі некурабельного нейropsychiатричного розладу, однак і сприятиме зупинці масштабної загрозливої епідемії аутизму у всьому світі.

Ключові слова: гомоцистеїн, опортуністичні інфекції, антимозковий автоімунітет, інтрацеребральне запалення, імунотерапія, імуномодуляція.

ASSOCIATION OF GENETIC FOLATE DEFICIENCY AND AUTISM SPECTRUM DISORDERS IN CHILDREN: IMMUNE-DEPENDENT MECHANISMS OF CEREBRAL DAMAGE AND THE POSSIBILITY OF IMMUNOTHERAPEUTIC INTERVENTIONS (LITERATURE REVIEW)

Abstract. Formulation of the problem. Autism spectrum disorders (ASD) are a group of heterogeneous neuropsychiatric disorders that are variable in phenotype and clinically characterized by a lack of social interactions, communication disorders and stereotyped behavior. One of the important advances in psychiatry in recent years has been to elucidate the association between the genetic folate deficiency cycle (GDFC) and RAS in children, as indicated by the results of 5 meta-analyses of randomized controlled clinical trials.

Formulation of the purpose of research. This scientific review considers the evidence base of the association of GDFC with RAS in children, as well as - the results of studies on the features of biochemical profile, oxidative stress, immune dysfunction, immune-dependent mechanisms of CNS damage, including opportunistic and opportunistic infections, autoimmune reactions, allergies and allergies. susceptibility to cancer.

Materials and methods of research. The methodological basis of the work is a holistic understanding of man as a biopsychosocial being, the unity of mental and somatic. Analytical and comparative research methods were used.

Presenting main material. 27 relevant trials were analyzed, of which 4 were prospective controlled (one double-blind placebo controlled), 6 were prospective uncontrolled, 2 retrospective controlled, and 15 retrospective uncontrolled). The general clinical result of approbation of drugs of normal iv human immunoglobulin according to this meta-analysis is improvement in communication, hyperexcitability, hyperactivity, cognition, attention, social interaction, eye contact, echolalia, speech, reaction to commands, drowsiness, decreased activity, and in some cases - in the complete elimination of symptoms of RAS.

Conclusions and prospects for further research. Data on the success of testing a specific diet, supplementation, immunomodulatory and anti-inflammatory therapeutic strategies in children with ASD are presented and the most promising areas for further clinical research are outlined. There is reason to believe that successful testing of such treatment strategies in the future will make a breakthrough in the treatment of GAD-associated PACs in children, which will not only ensure recovery from severe and currently incurable neuropsychiatric disorder, but also help stop a large-scale epidemic of autism.

Key words: homocysteine, opportunistic infections, anti-brain autoimmunity, intracerebral inflammation, immunotherapy, immunomodulation.

Постановка проблеми. Розлади аутистичного спектру (РАС) – це група гетерогенних нейропсихіатричних порушень, які є варіабельними за фенотипом і клінічно характеризуються дефіцитом соціальних взаємодій, порушенням комунікації та стереотипною поведінкою (Frye R.E., 2015; Keirns C.S., 2021). Наразі відбувається стрімке зростання частоти цієї важкої патології в дитячій популяції, причини чого досі не достатньо зрозумілі. Як зазначають, Hughes H.K., Ko E.M. зі спів. (2018) у систематичному огляді з проблеми РАС, в США за період з 1972 по 2014 рік частота зареєстрованих випадків зазначеної нейропсихіатричної патології зростає з 1 випадку на 10 тисяч осіб (0,01%) до 1 випадку на 57 дітей (2%), тобто – у 200 разів, що не можна пояснити лише підвищенням якості виявлення цієї патології сучасною медициною.

Матеріали та методи дослідження. Методологічною основою роботи є цілісне розуміння людини як біопсихосоціальної істоти, єдності психічного та соматичного. Було використано аналітичний та порівняльний методи дослідження.

Обмеження дослідження були пов'язані з тим, що в даному огляді літератури враховані лише ті джерела наукової літератури, які є у вільному доступі у вітчизняних та міжнародних наукометричних базах.

Етичні питання вирішувалися урахуванням принципу академічної доброчесності та норм біоетики.

Додаткове фінансування на проведення досліджень не виділялося, конфлікту інтересів не було.

Докази залучення імунозалежних механізмів.

На даний момент накопичені докази участі імунних механізмів у патогенезі РАС у дітей, що може відкрити шлях для апробації імунотерапевтичних втручань при цій важкій і поширеній хворобі. Так, продемонстровано зв'язок РАС з певними локусами антигенів гістосумісності HLA, так само, як це відзначається в ряду аутоімунних і алергічних синдромів людини (Puangpetch A. зі спів., 2015). У дітей з РАС описані різні форми імунодефіцитів (Reinert P. зі спів. 1972; Russo A.J. зі спів., 2009; Juonouchi H. зі спів., 2012), а дослідження, присвячені деяким первинним імунним дисфункціям, вказують на підвищений ризик розвитку аутизму в таких випадках (Warren R.P. зі спів., 1997; Santaella M.L. зі спів., 2008; Wasilewska J. зі спів., 2012). Існують непоодинокі повідомлення про появу РАС у дорослих і дітей після перенесених епізодів нейроінфекцій, переважно — опортуністичної природи (DeLong G.R. зі спів., 1981; Gillberg I.C., 1991; Ghaziuddin M. зі спів., 1992). У дітей з РАС виявляють різні автоантитіла до мозкових автоантигенів, які не утворюються у здорових осіб (Singh V.K. зі спів. 1993; Cabanlit M. зі спів., 2007; Frye R.E. зі спів. 2013). Більше того, результати ряду клінічних досліджень вказують на користь від застосування імунотерапії в окремих пацієнтів з РАС (Melamed I.R. зі спів., 2018; Rossignol D.A., Frye R.E., 2021). Усі ці вагомні аргументи змушують звернути увагу на роль імунозалежних механізмів у патогенезі РАС у людей.

Генетичний дефіцит фолатного циклу (ГДФЦ).

Цикл фолієвої кислоти є одним із ключових компонентів метаболізму людини, в якому часто відзнача-

ються патогенні поліморфні заміни нуклеотидів, асоційовані із нейропсихіатричною захворюваністю (Wan L. зі спів., 2018). Вважається, що хоча б одна зазначена заміна міститься у геномі щонайменше 30% представників сучасної популяції (Arag A.H., Elhawary N.A., 2019).

Як відомо, цикл фолієвої кислоти реалізується завдяки діяльності трьох ключових ферментів: метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR), метіонінсинтази-редуктази (MTRR) і метіонінсинтази (MTR). Цей цикл функціонує в нерозривній зв'язку з циклом метіоніну, в результаті чого синтезується токсичний продукт, який отримав назву гомоцистеїну. На даний момент описано два основних патогенних поліморфних заміни нуклеотидів в гені MTHFR, пов'язаних із заміною цитозину на тимін у кодоні 677 (MTHFR 677 S>T; rs1801133) та аде-

ніну на цитозин у кодоні 1298 (MTHFR 1298 A>C; rs1801131), якими асоційовано розвиток PAC у дітей. У генах MTRR і MTR відомі другорядні патогенні поліморфізми, обумовлені заміною аденіну на гуанозин (A>G) в кодонах 66 (MTRR A66G; rs1801394) і 2756 (MTR A2756G), що посилюють біохімічні порушення, викликані MTHFR C677T та MTHFR A1298CMTHC (рис. 1) (Li Y. зі спів., 2020).

Принцип роботи циклу. Рецептори фолієвої кислоти транспортують харчовий фолат в клітини, і цей фолат перетворюється в дигідрофолат (DHF), а потім – у тетрагідрофолат (THF) за допомогою ферменту дигідрофолатредуктази (DHFR). У метаболічному циклі фолатів THF трансформується у 5,10-метилентHF, субстрат 5,10-метилентHF-редуктази (MTHFR), потім – у 5-метилТНФ. 5-метилТНФ може бути перероблений за допомогою ензимів метіонінсинтази/метіонінсинтази редуктази (MTR/MTRR) до ТНФ і метіоніну. В якості альтернативи, 5-метилТНФ може використовуватися для синтезу пуринів, що важливо для обміну ДНК та контролю інтенсивності проліферації клітин. Метіонін може застосовуватися в циклі метіоніну для синтезу S-аденозилметіоніну (SAM), S-аденозил-гомоцистеїну (SAH) і гомоцистеїну, останній з яких має виразні нейро- та імунотоксичні властивості. Для перетворення SAM в SAH необхідний бетаїн, продукт метаболізму холіну. SAM є основним агентом клітинного метилювання ДНК, РНК, білків і фосфоліпідів, що є механізмом генної цензури та епігенетичного контролю обміну речовин (рис. 2) (Mohammad N.S. зі спів., 2016).

Дослідження асоціацій між ГДФЦ і PAC. Одним із важливих досягнень в психіатрії останніх років є з'ясування асоціації ГДФЦ і PAC у дітей. Дані історично першого мета-аналізу рандомізованих контрольованих клінічних досліджень Pu D. зі спів. 2013 року, в якому проаналізовано результати 8 випробувань за участю 1672 дітей з розладами спектру аутизму та 6760 здорових дітей, продемонстрував, що патогенний поліморфний варіант MTHFR C677T асоційований з розладами спектру аутизму у дітей. Надалі мета-аналіз рандомізованих контрольованих клінічних досліджень Mohammad N.S. зі спів. 2016 року, що охоплював дані 1361 дітей з розладами спектру аутизму і 6591 здорових дітей показав, що MTHFR C677T і пов'язана з цим гіпергомоцистеїнемія асоційовані з розладами спектру аутизму у дітей. Додатково було продемонстровано синергізм MTHFR C677T і MTRR A66G в індукції гіпергомоцистеїнемії і підвищенні ризику розвитку розладів спектру аутизму у носія.

Результати наступного мета-аналізу рандомізованих контрольованих клінічних досліджень Rai V. 2016 року, що охоплював дані 13 випробувань за участю 1978 дітей з розладами спектру аутизму та 7257 здорових дітей, встановив асоціацію між MTHFR

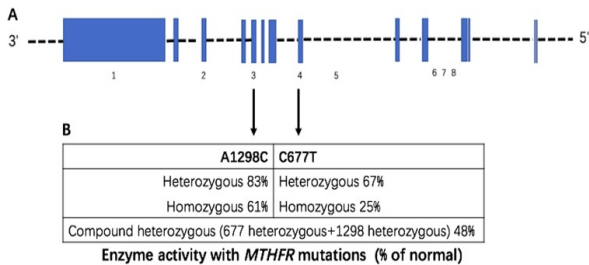


Рис. 1. Зниження активності MTHFR (у % від норми) при різних варіантах патогенних поліморфних замін нуклеотидів (Li Y. зі спів., 2020)

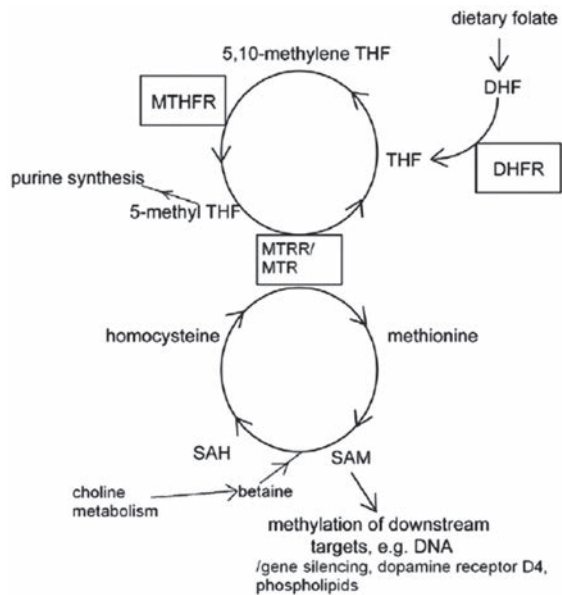


Рис. 2. Принципова схема функціонування циклу фолієвої кислоти у тісній взаємодії з циклом метіоніну (Mohammad N.S. зі спів., 2016)

C677T і розладами спектру аутизму у дітей як серед європейців, так й осіб азіатської популяції. MTHFR C677T підвищував ризик розвитку розладів спектру аутизму у всіх 4 застосовуваних генетичних моделях (ORT проти C = 1,48; 95 % CI = 1,18-1,86; P = 0,0007; ORTT + CT проти CC = 1,70, 95 % CI = 0,96-2,9, p = 0,05; ORTT проти CC = 1,84, 95 % CI = 1,12-3,02, p = 0,02; ORCT проти CC = 1,60, 95 % CI = 1,2-2,1, p = 0,003; ORTT проти CT+CC = 1,5, 95 % CI = 1,02-2,2, p = 0,03). Дані нещодавнього мета-аналізу рандомізованих контрольованих клінічних досліджень Sadeghiyeh T. зі спів. 2019 року, в якому проаналізували результати 25 клінічних досліджень за типом випадок-контроль, виявили асоціацію між MTHFR 677C>T і розладами спектру аутизму в загальній популяції, та MTHFR 1298A>C та розладами спектру аутизму у дітей тільки серед європейців. Зокрема, MTHFR 677C>T підвищував ризик розвитку розладів спектру аутизму у дітей у 5 генетичних моделях (T проти C: OR = 1,483, 95% CI = 1,188-1,850, p ≤ 0,001; TT проти CC: OR = 1,834, 95% CI = 1,155-2,913, p = 0,010; TC проти CC: OR = 1,512, 95% CI = 1,101-2,078, p = 0,011; TT + TC проти CC: OR = 1,632, 95% CI = 1,261-2,113, p ≤ 0,001; TT проти TC + CC: OR = 1,427, 95% CI = 1,002-2,032, p = 0,049). Останній мета-аналіз рандомізованих контрольованих клінічних досліджень Li Y. зі спів. 2020 року, що охоплює результати 15 випробувань вказує на асоціацію MTHFR C677T з розладами спектру аутизму у дітей в 5 генетичних моделях (viz, алельна, домінантна, рецесивна, гетерозиготна, гомозиготна). Підгрупний аналіз показав асоціацію як MTHFR C677T, так і MTHFR A1298C з розладами спектру аутизму у дітей.

Результати контрольованого клінічного дослідження Naghiri R. зі спів. (2016) за участю 103 дітей з розладами спектру аутизму і 130 здорових дітей групи контролю показали тісну асоціацію MTR A2756G і розладів спектру аутизму у дітей. Продемонстровано збільшення ризику розвитку розладів спектру аутизму в 1,6 разів у носіїв MTR A2756G. Таким чином, всі 4 основних поліморфних варіанти генів ферментів фолатного циклу асоційовані з розладами спектру аутизму у дітей, однак поточна доказова база такої асоціації більша у MTHFR C677T і MTHFR A1298C і менша – у MTR A2756G і MTRR A66G.

Mohammad N.S. зі спів. (2016), використовуючи модель ANN (artificial neural network) у контрольованому клінічному дослідженні зі участю 138 дітей з розладами спектру аутизму та 138 здорових дітей показали, що визначення патогенних поліморфних варіантів генів GCP11 C1561T, SHMT1 C1420T, MTHFR C677T,

MTR A2756G, та MTRR A66G з діагностичною метою дозволяє встановити ризик розвитку розладів спектру аутизму у носія з точністю в 63,8%.

Різні патогенні поліморфні варіанти генів фолатного циклу можуть діяти синергічно, суттєво підвищуючи ризик розвитку розладів спектру аутизму у дітей. Про синергізм між MTHFR C677T і MTRR A66G йшлося в результатах мета-аналізу Mohammad N.S. зі спів. (2016). Натомість Arab A.H. зі спів. (2019) у контрольованому клінічному дослідженні за участю 112 дітей з розладами спектру аутизму та 104 здорових дітей встановили синергічний ефект MTHFR C677T і MTHFR A1298C в формуванні ризику розвитку розладів спектру аутизму у дітей (рис. 3). Чим більше кількість патогенних поліморфних варіантів генів фолатного циклу в геномі носія, тим вищий ризик розвитку розладів спектру аутизму в нього.

Результати клінічних досліджень демонструють, що патогенні поліморфні варіанти генів фолатного циклу здатні призводити до розвитку енцефалопатії з клінічною картиною розладів спектру аутизму принаймні трьома шляхами: (а) метаболічним, тісно пов'язаним з феноменом гіпергомоцистеїнемії та індукцією оксидативного стресу в тканині ЦНС, (б) імунозалежним, зумовленим розвитком нейротропних опортуністичних інфекцій, антинейронального автоімунітету та персистуючого системного/інтрацеребрального запалення, та (в) генорегуляторним, опосередкованим шляхом дерепресії інших патогенних мутацій/поліморфізмів в геномі носія внаслідок порушення процесів метилювання ДНК (Bhatia P, Singh N, 2015; Rai V, 2018).

Біохімічний профіль. Відомо, що гіпергомоцистеїнемія є основним біохімічним порушенням

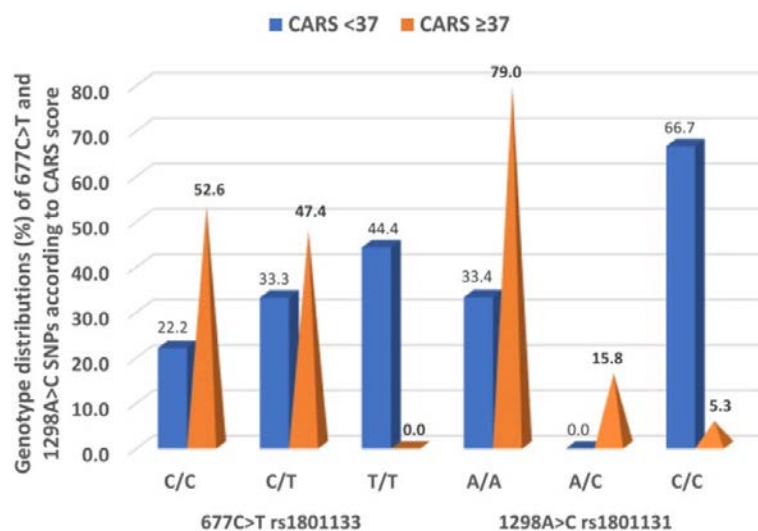


Рис. 3. Розподіл 677C>T rs1801133 та 1298A>C rs1801131 SNPs у випадках CARS (childhood autism rating scale) <37 та ≥37 (за Arab A.H. зі спів., 2019)

при ГДФЦ у людей. Результати мета-аналізу рандомізованих контрольованих клінічних досліджень Guo B.Q. зі спів. 2020 року, що охоплював 31 випробування за участю 3304 дітей, включаючи 1641 пацієнтів з розладами спектру аутизму, продемонстрували, що гіпергомоцистеїнемія асоційована з розладами спектру аутизму (Hedges's $g = 0,56$; 95% CI = 0,36-0,76, $P < 0,001$). Нейротоксичні ефекти гомоцистеїну наразі добре вивчені, і з ними, найімовірніше, пов'язані прямі дисметаболичні механізми розвитку енцефалопатії, які зазвичай призводять до певних клінічних результатів (Bhatia P., Singh N., 2015).

Результати мета-аналізу контрольованих клінічних досліджень, підготовленого Wang Z. зі спів. у 2020 році, що охоплювали результати 34 випробувань за участю 20580 дітей, вказують, що знижена сироваткова концентрація вітаміну D є характерною ознакою дітей з розладами спектру аутизму (mean difference (MD): -7.46 ng/mL, 95% CI: -10.26 ; -4.66 ng/mL, $p < 0,0001$, $I^2 = 98\%$). Відповідно до цього, дані систематичного огляду та мета-аналізу контрольованих клінічних досліджень Li B. зі спів. 2020 року, що включає результати 5 випробувань за участю 349 осіб, вказують, що суплементация препаратами вітаміну D з приводу дефіциту цього нутрієнту в сироватці крові допомагає вірогідно знизити виразність проявів гіперактивності (pooled MD: -3.20 ; 95% CI: $[-6.06, -0.34]$) з низькою гетерогенністю ($I^2 = 10\%$, $p = 0,33$) у дітей з розладами спектру аутизму.

Результати контрольованого клінічного дослідження Yektaş Ç. зі спів. (2019) за участю 118 дітей продемонстрували вірогідне підвищення сироваткової концентрації гомоцистеїну та зниження – вітаміну B12, однак не фолієвої кислоти у дітей з розладами спектру аутизму і синдромом дефіциту уваги та гіперактивності у порівнянні зі здоровими особами. Дані контрольованого клінічного дослідження Belardo A. зі спів. (2019) за участю 120 пацієнтів свідчать про вірогідне зниження сироваткових концентрацій вітамінів B6 і B12, а також – фолієвої кислоти у дітей з РАС порівняно зі здоровими дітьми.

Результати контрольованих клінічних досліджень Lv M.N. зі спів. (2016) та Al-Mosalem O.A. зі спів. (2009), проведених незалежно один від одного, вказують на вірогідне підвищення сироваткової концентрації та активності креатинфосфокінази у дітей з РАС порівняно зі здоровими особами. Дані контрольованого клінічного дослідження El-Ansary A. зі спів. (2020) свідчать, що підвищення сироваткової концентрації лактатдегідрогенази і креатинфосфокінази є біомаркерами розладів спектру аутизму у дітей поряд з деякими іншими показниками метаболічного профілю.

Як зазначають Gevi F. зі спів. (2020), дефіцит вітаміну B6 сповільнює трансформацію збуджуючої амінокислоти глутамату у гальмівний нейромедіатор гамма-аміномасляну кислоту, що може мати важливу роль в індукції симптомів гіперактивності та гіперзбудливості у дітей з розладами спектру аутизму.

Також є важливим питання щодо походження виявлених біохімічних порушень. Наразі встановлено, що механізм біохімічного дисбалансу у дітей з розладами спектру аутизму є складним і багатокомпонентним. Так, деякі порушення є прямим наслідком наявності патогенних поліморфних варіантів генів циклу фолієвої кислоти, тобто безпосередньо пов'язані з дисфункцією ферментів фолатного циклу. Зокрема, йдеться про феномен гіпергомоцистеїнемії. Інші порушення можуть мати непрямий механізм розвитку. Наприклад, дефіцит ряду вітамінів пояснюють як порушення всмоктування нутрієнтів у тонкій кишці у зв'язку з розвитком персистуючого ентероколіту у дітей з розладами спектру аутизму, так і поведінковими порушеннями, що передбачають обмеження харчового раціону через вибірковість у їжі при РАС (Molina-López J. зі спів., 2021). Ознаки мітохондріальної дисфункції, що включають підвищення сироваткової концентрації креатиніну, лактатдегідрогенази і креатинфосфокінази, є наслідком оксидативного стресу, що розвивається як через пряму пошкоджуючу дію гомоцистеїну на білки і фосфоліпіди цитолемі клітин, в також – ферменти антиоксидантної системи, так й – непрямий вплив обумовленої біохімічними порушеннями імунної дизрегуляції, що асоційована з посиленням виробленням прооксидантних сполук (Chen L. зі спів., 2021).

Отже, при ГДФЦ у дітей з РАС відзначається специфічний паттерн біохімічних порушень, що відрізняється від біохімічного профілю здорових дітей, і може мати суттєве практичне значення.

Оксидативний стрес. Біохімічні розлади, включаючи цитотоксичність гомоцистеїну, так само як і порушення механізмів генної цензури шляхом метилювання ДНК, індуковані ГДФЦ, як вважають, призводять до розвитку стану персистуючого оксидативного стресу в організмі людини. Результати мета-аналізу та систематичного огляду рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, підготовлених Frustaci A. зі спів. у 2012 році, показують ознаки оксидативного стресу у дітей з РАС, асоційованими з ГДФЦ. Відзначалося зниження сироваткової концентрації антиоксидантних сполук глутатіону (27%), глутатіонпероксидази (18%), метіоніну (13%) та цистеїну (14%) та аномальне підвищення концентрації окисленого глутатіону у сироватці крові (на 45% від нормального рівня).

Стан імунної системи. Наразі відкриті імунозалежні шляхи ураження нервової системи у дітей

з ГДФЦ, які імплементують у патогенез енцефалопатії при РАС. Показано, що біохімічні порушення і оксидативний стрес, викликані ГДФЦ, призводять до ураження імунної системи з індукцією імунодефіциту і пов'язаних з цим станів зниженої імунорезистентності та імунної дизрегуляції (Mead J. зі спів. 2015). Як зазначають Hughes H.K. зі спів. (2018) у систематичному огляді, присвяченому феномену порушення роботи імунної системи у дітей з РАС, в таких випадках відзначається абберантний цитокіновий профіль, відхилення у абсолютній і відносній кількості імунокомпетентних клітин та їх субпопуляцій, ознаки нейрозапалення, порушення роботи системи адаптивного та природженого імунітету, дисбаланс імуноглобулінів різних класів та ознаки автоімунітету. Імунна дисфункція, що має місце у дітей з РАС з ГДФЦ, найбільш ймовірно, є причиною розвитку інфекцій, викликаних опортуністичними та умовно патогенними мікроорганізмами, через зниження імунорезистентності та автоімунних, алергічних та імунозапальних синдромів у зв'язку зі станом імунної дизрегуляції.

Інфекційний синдром. Наявність імунної дисфункції передбачає зниження резистентності організму до мікробних чинників. Справді, дотепер накопичено чимало повідомлень про аномальний розвиток опортуністичних та умовно патогенних інфекцій у дітей з РАС, який можна пояснити ураженням імунної системи, індукованим ГДФЦ. Binstock T. (2001) вперше вказав на вибірково чинном знижену імунорезистентність у дітей з РАС, виділивши субгрупу пацієнтів з так званими інтрамоноцитарними патогенами – вірусом кору, цитомегаловірусом, вірусом герпеса 6 типу та *Yersinia enterocolitica*. Для таких дітей було характерно пригнічення гемопоезу, порушення периферичного імунітету, підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єру та прояви демієлінізації в білій речовині півкуль великого мозку – ознаки, як стало тепер відомо, типові для ГДФЦ. Nicolson G.L. зі спів. (2007) у контрольованому клінічному дослідженні за допомогою ПЛР крові показали аномально часто виявлення мікоплазми пневмонії, хламідії пневмонії та вірусу герпеса 6 типу у дітей з РАС порівняно зі здоровими людьми. Sakamoto A. зі спів. (2015) в спеціально спланованому дослідженні виявили, що природжена CMV-інфекція з ураженням ЦНС у дітей з РАС зустрічається вірогідно частіше (7,4%), ніж у загальній популяції (0,31% випадків) ($p=0,004$). CMV ідентифікували за допомогою real-time ПЛР сухих зразків крові новонародженого і зразків пуповинної крові, отриманих відразу ж після пологів. Valayi S. зі спів. (2017) в контрольованому клінічному дослідженні продемонстрували, що специфічні IgM до EBV в сироватці крові дітей з РАС зустрічаються вірогідно частіше, ніж у здорових осіб ($P<0,05$).

Yuonouchi H. зі спів. (2012) у спеціально спланованому дослідженні показали зв'язок РАС з первинним дефіцитом специфічних антиполісахаридних антитіл, що може пояснити відому схильність до розвитку хронічної стрептококової інфекції у таких дітей. Hughes H.K., Ashwood P. (2018) в контрольованому клінічному дослідженні встановили, що серопозитивність до *Candida albicans* у дітей з РАС зустрічається в 36,5% випадків, тоді як у здорових дітей – лише в 14,3% випадків (OR = 3,45; 95% CI = 1,0409 – 11,4650; $p = 0,041$). Була показана асоціація серопозитивності до кандиди з проявами гастроінтестинальної дисфункції. Nayeri T. зі спів. (2020) провели мета-аналіз рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, в якому продемонстрували асоціацію РАС з токсоплазмозом, а також те, що наявність токсоплазмової інфекції збільшує ризик розвитку РАС у дитини в 1,93 рази (95% CI = 1,01–3,66). Kuhn M. зі спів. (2012) повідомили про серію клінічних випадків поєднання борреліозу та РАС у дітей та про суттєве зменшення проявів РАС внаслідок тривалої терапії ампіциліном та азитроміцином з приводу борреліозу.

Автоімунний синдром. Особливу роль в патогенезі енцефалопатії у дітей з РАС відводять автоімунним механізмам (Venâncio P. зі спів., 2014). Такі уявлення ґрунтуються на ряді доказів. По-перше, результати ряду контрольованих клінічних досліджень вказують на аномальне виявлення у пацієнтів з РАС автоантитіл до нейронів ЦНС, валідованих як маркери автоімунних енцефалітів, які не відзначаються у здорових дітей. Так, Rout U.K. зі спів. (2012) виявили автоантитіла до автоантигенів головного антигену GAD65 (GADA) серед дітей з аутизмом у 15% випадків, аутистичним спектром – у 27% випадків і ні в одного здорової дитини групи контролю. Ці автоантитіла є визнаним лабораторним маркером автоімунного анти-GAD65 лімбічного енцефаліту, що призводить до розвитку ряду тяжких порушень психіки у дітей та дорослих. В цей же час, Frye R.E. зі спів. (2013) ідентифікували автоантитіла до рецептів фолієвої кислоти нейронів головного мозку у дітей з РАС, що вказує на гетерогенність проявів антимозкового автоімунітету в таких випадках. Cabanlit M. зі спів. (2007) установили асоціацію РАС та наявності автоантитіл до нейронів гіпоталамуса та таламуса головного мозку. По-друге, існує ряд описаних випадків розвитку клінічних проявів РАС після початку верифікованого автоімунного лімбічного енцефаліту у дітей та досягнення клінічного поліпшення при лікуванні автоімунної хвороби ЦНС. Так, González-Toro M.C. зі спів. (2013) повідомили про два випадки автоімунного анти-NMDA лімбічного енцефаліту у дітей, клінічні прояви якого відповідали симптомам РАС. Kiani R. зі спів. (2015) також доповіли про аутистич-

тичний регрес психічної діяльності при розвитку автоімунного анти-NMDA лімбічного енцефаліту у дитини. По-третє, при РАС продемонстрували клінічну ефективність кілька препаратів з протизапальними та імуномодулюючими діями, механізми позитивного впливу яких пов'язують саме з пригніченням антинейронального автоімунітету та пов'язаного з цим інтрацеребрального запалення (Rossignol D.A. зі спів., 2021).

Алергічний синдром. Велике популяційне клінічне дослідження за участю 199520 дітей, проведене Xu G. зі спів. (2019), показало, що харчова алергія, респіраторна алергія та шкірна алергія зустрічалися у дітей з РАС у 11,25%, 18,73% та 16,81% випадків відповідно, тоді як у психічно здорових дітей такі розлади реєструвалися достеменно рідше (4,25%, 12,08% та 9,84% відповідно). Відношення шансів у дітей з РАС щодо різних видів алергії були такими: харчової алергії – OR=2,29; 95% CI95%=1,87-2,81, респіраторної алергії – OR=1,28; 95% CI95%=1,10-1,50 та шкірної алергії – OR=1,50; 95% CI95%=1,28-1,77.

Імунозапальний синдром. Докази розвитку персистуючої системної запальної реакції у дітей з РАС ґрунтуються на результатах 2 мета-аналізів рандомізованих контрольованих клінічних досліджень. Зокрема, дані першого систематичного огляду і мета-аналізу рандомізованих контрольованих клінічних досліджень показують підвищення сироваткової концентрації прозапальних медіаторів інтерлейкіну-1бета (ІЛ-1бета) ($p < 0,001$), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) ($p = 0,03$), інтерлейкіну-8 ($p = 0,04$), інтерферону-гамма (ІФН-гамма) ($p = 0,02$), еотаксину ($p = 0,01$) і моноцитарного хемотаксичного фактору 1 ($p < 0,05$) і зниження вмісту протизапального цитокіну трансформуючого фактору росту бета 1 ($p < 0,001$) у дітей з РАС ($n = 743$) порівняно зі здоровими пацієнтами ($n = 592$) (Masi A. зі спів., 2015). Результати мета-аналізу рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, підготовленого Saghazadeh A. зі спів. (2019), який охоплює 38 випробувань за участю 2487 дітей, показують вірогідне підвищення сироваткових концентрацій фактору некрозу пухлини альфа (ФНП-альфа), ІФН-гамма, ІЛ-1бета та ІЛ-6 у дітей з РАС порівняно зі здоровими особами.

Онкологічний синдром. Транскриптомний мета-аналіз зразків фронтальної кори дітей з РАС, проведений Forés-Martos J. зі спів. (2019), показав аналогічну експресію генів та активацію біологічних шляхів у цих пацієнтів порівняно з малігнізованими тканинами 22 різних видів раку. Наразі встановлена асоціація ГДФЦ з різними видами неоплазій у людей. Зокрема, результати мета-аналізу рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, підготовленого Chen F. зі спів. в 2019 році, продемонстрував асоціацію ГДФЦ та раку легень у людей. Остаточний аналіз показав, що патогенні поліморфні заміни нуклеотидів MTRR

rs1801394 (домінантна модель: $p = 0,01$; рецесивна модель: $p = 0,04$; алейна модель: $p = 0,005$) і MTHFR rs1801133 (домінантна модель: $p = 0,008$; рецесивна модель: $p = 0,0003$; алейна модель: $p = 0,0002$) були тісно пов'язані зі високою сприйнятливостю до раку легень в загальній популяції.

Лікувальні підходи. Враховуючи вищевказані дані, дотепер неодноразово здійснювалися спроби терапевтичних втручань у біохімічні та пов'язані з цим імунозалежні механізми формування енцефалопатії у дітей з РАС для нормалізації психічного статусу пацієнтів.

Систематичний огляд, присвячений аналізу контрольованих досліджень щодо обмежувальної дієти при аутизмі, рекомендує застосовувати безглютенову і безказеїнову дієту тільки при лабораторно підтвердженій целиакії та алергії на казеїн з метою покращення діяльності кишечника і оптимізації загального нутритивного статусу дитини. Не продемонстровано прямого ефекту дієти на стан психіки у дітей з аутизмом (Marí-Bauset S. зі спів., 2014).

В 2018 році Li Y.J. зі спів. провели систематичний огляд результатів рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, присвячених корекції мікронутритивних порушень, що відзначаються у дітей з розладами спектру аутизму. Результати 7 таких досліджень вказують, що суплементация препаратами вітаміну В6 неефективна щодо корекції розладів психічного статусу у дітей з аутизмом. Дані двох інших випробувань показали, що застосування метильної форми вітаміну В12 призводить до деякого покращання з боку показників психічного статусу у дітей з розладами спектру аутизму. Результати трьох досліджень із застосування препаратів вітаміну D3 свідчать про недостатню ефективність цього підходу щодо корекції психічних розладів у дітей з аутизмом. Дані ще одного випробування показали користь від призначення фолієвої кислоти при розладах спектру аутизму у дітей.

Як зазначають Marchezan J. зі спів. (2018) у систематичному огляді, присвяченому аналізу обмеженої доказової бази клінічних випробувань протизапальних ліків при РАС, всі апробовані дотепер препарати можна поділити на дві основні групи: (а) засоби з первинною протизапальною та імуномодулюючою дією, куди відносяться сульфорафан, целекоксиб, леналідомід, пентоксифілін, спіронолактон, лютеолін флавоноїдів, кортикостероїди, пероральний та в/в імуноглобулін, клітинна терапія, діалізований екстракт лімфоцитів крові, міноциклін та піоглітазон, та (б) інші препарати, які призначаються за неімунологічними показаннями, однак мають додаткові імуномодулюючі впливи, не пов'язані з основним механізмом дії, зокрема, – риперидон, вітамін D, омега3-поліненасичені жирні кислоти, гінкго білоба, L-карнозин, N-ацетилцистеїн та відновлення кишкової мікрофлори.

Результати проведених клінічних досліджень в царині імуноглобулінотерапії РАС наразі узагальнені в даних систематичного огляду та мета-аналізу клінічних досліджень, підготовлених Rossignol D.A., Frye R.E. зі спів. в 2021 році. Проаналізовано 27 відповідних випробувань, з них – 4 проспективних контрольованих (одне подвійне сліпе плацебо контрольоване), 6 – проспективних неконтрольованих, 2 ретроспективних контрольованих і 15 ретроспективних неконтрольованих). Загальний клінічний результат апробації препаратів нормального в/в імуноглобуліну людини за даними цього мета-аналізу полягає у покращанні з боку спілкування, гіперзбудливості, гіперактивності, пізнання, уваги, соціальної взаємодії, зорового контакту, ехолалії, мовлення, реакції на команди, сонливості, зниженої активності, а в деяких випадках – і в повному усуненні симптомів РАС.

Напрями подальших досліджень. Накопичена дотепер доказова база свідчить про те, що імунна дисфункція і пов'язані з цим імунозалежні механізми церебрального пошкодження, без сумніву, є важливими компонентами шляхів формування енцефалопатії у дітей з РАС, асоційованими з ГДФЦ. Подальші клінічні дослідження мають бути зосереджені на уточненні і розширенні сучасних уявлень щодо залучення імунної системи у патогенез РАС у людей. Зокрема, бракує систематизації накопиче-

них даних і формулювання єдиної наукової концепції сценарію патологічних подій, починаючи з наявності патогенних поліморфних замін нуклеотидів в генах ензимів циклу фолієвої кислоти і закінчуючи клінічними проявами РАС у дитини. Подібні систематизація й узагальнення не тільки надади б струнку систему теоретичних знань щодо імунозалежних механізмів патогенезу енцефалопатії при РАС, асоційованими з ГДФЦ, для фундаментальної науки, однак і допомогли б створити дієвий діагностичний алгоритм надання медичної допомоги для клінічної практики. Необхідно також проводити подальші клінічні дослідження з апробації імунотропного лікування у пацієнтів з РАС, асоційованими з ГДФЦ, зважаючи на обнадійливі результати попередніх випробувань в даному напрямку. Результати нещодавніх генетичних, біохімічних, імунологічних, імунобіохімічних, нейроімунологічних досліджень вказують на нові потенційно корисні точки прикладення дії імунотерапевтичних втручань для лікування енцефалопатії у дітей з РАС. Є підстави вважати, що успішна апробація таких лікувальних стратегій дозволить зробити прорив у лікуванні РАС, асоційованих з ГДФЦ, у дітей, що забезпечить не тільки видужання від важкого і наразі некурабельного нейропсихіатричного розладу, однак і сприятиме зупинці масштабної загрозливої епідемії аутизму у всьому світі.

Список використаних джерел:

1. Al-Mosalem O.A., El-Ansary A., Attas O., Al-Ayadhi L. Metabolic biomarkers related to energy metabolism in Saudi autistic children. *Clin. Biochem.*, 2009. Vol. 42 Issue 10-11, pp. 949-957.
2. Arab A.H., Elhawary N.A. Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Variants Confer Potential Vulnerability to Autism Spectrum Disorder in a Saudi Community. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2019. Vol. 15, pp. 3569-3581.
3. Belardo A., Gevi F., Zolla L. et al. The concomitant lower concentrations of vitamins B6, B9 and B12 may cause methylation deficiency in autistic children. *J. Nutr. Biochem.* 2019. Vol. 70, pp. 38-46.
4. Bhatia P., Singh N. Homocysteine excess: delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2015. Vol. 29 Issue 6, pp. 522-528.
5. Binstock T. Intra-monocyte pathogens delineate autism subgroups. *Med. Hypotheses* 2001. Vol. 56 Issue 4. pp. 523-531.
6. Cabanlit M., Wills S., Goines P. et al. Brain-specific autoantibodies in the plasma of subjects with autistic spectrum disorder. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007. Vol. 107, pp. 92-103.
7. Chen F., Wen T., Lv Q., Liu F. Associations between Folate Metabolism Enzyme Polymorphisms and Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Nutr. Cancer.* 2020. Vol. 72 Issue 7, pp. 1211-1218.
8. Chen L., Shi X.J., Liu H. et al. Oxidative stress marker aberrations in children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of 87 studies (N = 9109). *Transl. Psychiatry.* 2021. Vol. 11 Issue 1. p. 15.
9. DeLong G.R., Bean S.C., Brown F.R. 3rd. Acquired reversible autistic syndrome in acute encephalopathic illness in children. *Arch. Neurol.* 1981. Vol. 38 Issue 3. pp. 191-194.
10. El-Ansary A., Hassan Wail M., Daghestani M. et al. Preliminary evaluation of a novel nine-biomarker profile for the prediction of autism spectrum disorder. *PLoS One.* 2020. Vol. 15 Issue 1. p. e0227626.
11. Forés-Martos J., Catalá-López F., Sánchez-Valle J. et al. Transcriptomic metaanalyses of autistic brains reveals shared gene expression and biological pathway abnormalities with cancer. *Mol. Autism.* 2019. Vol. 10. p. 17.
12. Frustaci A., Neri M., Cesario A. et al. Oxidative stress-related biomarkers in autism: systematic review and meta-analyses. *Free Radic. Biol. Med.* 2012. Vol. 52. Issue 10. pp. 2128-2141.
13. Frye R.E. Metabolic and mitochondrial disorders associated with epilepsy in children with autism spectrum disorder. *Epilepsy Behav.* 2015. Vol. 47. pp. 147-157.
14. Frye R.E., Sequeira J.M., Quadros E.V. et al. Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorder. *Mol. Psychiatry.* 2013. Vol. 18 Issue 3. pp. 369-381.
15. Gevi F., Belardo A., Zolla L. A metabolomics approach to investigate urine levels of neurotransmitters and related metabolites in autistic children. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis. Dis.* 2020. Vol. 1866 Issue 10. p. 165859.

16. Ghaziuddin M., Tsai L.Y., Eilers L., Ghaziuddin N. Brief report: autism and herpes simplex encephalitis. *J. Autism. Dev. Disord.* 1992. Vol. 22 Issue 1. pp. 107-113.
17. Gillberg I.C. Autistic syndrome with onset at age 31 years: herpes encephalitis as a possible model for childhood autism. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1991. Vol. 33 Issue 10. pp. 920-924.
18. González-Toro M.C., Jadraque-Rodríguez R., Sempere-Pérez Á. et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: two paediatric cases. *Rev. Neurol.* 2013. Vol. 57. Issue 11. pp. 504-508.
19. Guo B.Q., Li H.B., Ding S.B. et al. Blood homocysteine levels in children with autism spectrum disorder: An updated systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2020. Vol. 291. pp. 113-283.
20. Haghiri R., Mashayekhi F., Bidabadi E., Salehi Z. Analysis of methionine synthase (rs1805087) gene polymorphism in autism patients in Northern Iran. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars).* 2016. Vol. 76 Issue 4, pp. 318-323.
21. Hughes H.K., Ashwood P. Anti-Candida albicans IgG Antibodies in Children With Autism Spectrum Disorders. *Front. Psychiatry.* 2018. Vol. 26 Issue 9. p. 627.
22. Hughes H.K., Ko E.M., Rose D., Ashwood P. Immune Dysfunction and Autoimmunity as Pathological Mechanisms in Autism Spectrum Disorders. *Front Cell Neurosci.* 2018. Vol. 12, p. 405.
23. Jyonouchi H., Geng L., Streck D.L., Toruner G.A. Immunological characterization and transcription profiling of peripheral blood (PB) monocytes in children with autism spectrum disorders (ASD) and specific polysaccharide antibody deficiency (SPAD): case study. *J. Neuroinflammation.* 2012. Vol. 9, p. 4.
24. Keirns C.C. Child Developmental Delays and Disorders: Autism Spectrum Disorder. *FP Essent.* 2021. Vol. 510. pp. 28-34.
25. Kiani R., Lawden M., Eames P. et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis presenting with catatonia and neuroleptic malignant syndrome in patients with intellectual disability and autism. *BJ Psych. Bull.* 2015. Vol. 39. Issue 1. pp. 32-35.
26. Kuhn M., Grave S., Bransfield R., Harris S. Long term antibiotic therapy may be an effective treatment for children comorbid with Lyme disease and autism spectrum disorder. *Med Hypotheses.* 2012. Vol. 78 Issue 5. pp. 606-615.
27. Li B., Xu Y., Zhang X. et al. The effect of vitamin D supplementation in treatment of children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr. Neurosci.* 2020. Vol. 7. pp. 1-11.
28. Li Y., Qiu S., Shi J. et al. Association between MTHFR C677T/A1298C and susceptibility to autism spectrum disorders: a meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2020. Vol. 20 Issue 1. p. 449.
29. Li Y.J., Li Y.M., Xiang D.X. et al. Supplement intervention associated with nutritional deficiencies in autism spectrum disorders: a systematic review. *Eur. J. Nutr.* 2018. Vol. 57 Issue 7. pp. 2571-2582.
30. Li Ye., Viscidi R.P., Kannan G. et al. Chronic Toxoplasma gondii Infection Induces Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Autoantibodies and Associated Behavioral Changes and Neuropathology. *Infect. Immun.* 2018. Vol. 86 Issue 10, p. e00398-18.
31. Lv M.N., Zhang H., Shu Y. et al. The neonatal levels of TSB, NSE and CK-BB in autism spectrum disorder from Southern China. *Transl. Neurosci.* 2016. Vol. 7 Issue 1. pp. 6-11.
32. Marchezan J., Winkler Dos Santos E.A., Deckmann I., Dos Santos Riesgo R. Immunological Dysfunction in Autism Spectrum Disorder: A Potential Target for Therapy. *Neuroimmunomodulation* 2018. Vol. 25 Issue 5-6, pp. 300-319.
33. Marí-Bauset S., Zazpe I., Mari-Sanchis A. et al. Evidence of the gluten-free and casein-free diet in autism spectrum disorders: a systematic review. *J. Child. Neurol.* 2014. Vol. 29 Issue 12. pp. 1718-1727.
34. Masi A., Quintana D.S., Glozier N. et al. Cytokine aberrations in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol. Psychiatry.* 2015. Vol. 20 Issue 4, pp. 440-446.
35. Mead J., Ashwood P. (2015). Evidence supporting an altered immune response in ASD. *Immunol. Lett.* 2015. Vol. 163 Issue 1. pp. 49-55.
36. Melamed I.R., Heffron M., Testori A., Lipe K. A pilot study of high-dose intravenous immunoglobulin 5% for autism: Impact on autism spectrum and markers of neuroinflammation. *Autism Res.* 2018. Vol. 11 Issue 3. pp. 421-433.
37. Mohammad N.S., Shruti P.S., Bharathi V. et al. Clinical utility of folate pathway genetic polymorphisms in the diagnosis of autism spectrum disorders. *Psychiatr. Genet.* 2016. Vol. 26 Issue 6. pp. 281-286.
38. Molina-López J., Leiva-García B., Planells E., Planells P. Food selectivity, nutritional inadequacies, and mealtime behavioral problems in children with autism spectrum disorder compared to neurotypical children. *Int. J. Eat Disord.* 2021. Oct 27. Online ahead of print.
39. Nayeri T., Sarvi S., Moosazadeh M. et al. Relationship between toxoplasmosis and autism: A systematic review and meta-analysis. *Microb. Pathog.* 2020. Vol. 147, p. 104434.
40. Nicolson G.L., Gan R., Nicolson N.L., Haier J. Evidence for Mycoplasma ssp., Chlamydia pneumoniae, and human herpes virus-6 coinfections in the blood of patients with autistic spectrum disorders. *J. Neurosci Res.* 2007. Vol. 85 Issue 5. pp. 1143-1148.
41. Noriega D.B., Savelkoul H.F. Immune dysregulation in autism spectrum disorder. *Eur. J. Pediatr.* 2014. Vol. 173 Issue 1. pp. 33-43.
42. Pu D., Shen Y., Wu J. Association between MTHFR gene polymorphisms and the risk of autism spectrum disorders: a meta-analysis. *Autism Res.* 2013. Vol. 6 Issue 5. pp. 384-392.
43. Puangpetch A., Suwannarat P., Chamnanphol M. et al. Significant Association of HLA-B Alleles and Genotypes in Thai Children with Autism Spectrum Disorders: A Case-Control Study. *Dis. Markers.* 2015. Vol. 2015, p. 724935.
44. Rai V. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T polymorphism with autism: evidence of genetic susceptibility. *Metab. Brain Dis.* 2016. Vol. 31 Issue 4, pp. 727-735.
45. Rai V. Strong Association of C677T Polymorphism of Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene With Nosyndromic Cleft Lip/Palate (nsCL/P). *Indian. J. Clin. Biochem.* 2018. Vol. 33 Issue 1, pp. 5-15.
46. Reinert P., Loulios R., Goust J.M. Demonstration of cellular immunity deficiency limited to measles virus in 20 cases of subacute sclerosing leukoencephalitis. *Arch. Fr. Pediatr.* 1972. Vol. 29 Issue 6. pp. 655-665.
47. Rossignol D.A., Frye R.E. A Systematic Review and Meta-Analysis of Immunoglobulin G Abnormalities and the Therapeutic Use of Intravenous Immunoglobulins (IVIg) in Autism Spectrum Disorder. *J. Pers. Med.* 2021. Vol. 11 Issue 6, pp. 488.

48. Rout U.K., Mungan N.K., Dhossche D.M. Presence of GAD65 autoantibodies in the serum of children with autism or ADHD. *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry*. 2012. Vol. 21 Issue 3. pp. 141-147.
49. Russo A.J., Krigsman A., Jepson B., Wakefield A. Low serum myeloperoxidase in autistic children with gastrointestinal disease. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2009. Vol. 2. pp. 85-94.
50. Sadeghiyeh T., Dastgheib S.A., Mirzaee-Khoramabadi K. et al. Association of MTHFR 677C>T and 1298A>C polymorphisms with susceptibility to autism: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Psychiatry*. 2019. Vol. 46, pp. 54-61.
51. Saghazadeh A., Ataenia B., Keynejad K. et al. A meta-analysis of pro-inflammatory cytokines in autism spectrum disorders: Effects of age, gender, and latitude. *J. Psychiatr. Res.* 2019. Vol. 115, pp. 90-102.
52. Sakamoto A., Moriuchi H., Matsuzaki J. et al. (2015). Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in children with autism spectrum disorder but no other major neurologic deficit. *Brain. Dev.* 2015. Vol. 37 Issue 2, pp. 200-205.
53. Santaella M.L., Varela Y., Linares N., Disdier O.M. Prevalence of autism spectrum disorders in relatives of patients with selective immunoglobulin A deficiency. *P. R. Health. Sci J.* 2008. Vol. 27 Issue 3, pp. 204-208.
54. Singh V.K., Warren R.P., Odell J.D. et al. Antibodies to myelin basic protein in children with autistic behavior. *Brain. Behav. Immun.* 1993. Vol. 7 Issue 1, pp. 97-103.
55. Valayi S., Eftekharian M.M., Taheri M., Alikhani M.Y. (2017). Evaluation of antibodies to cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in patients with autism spectrum disorder. *Hum. Antibodies*, Vol. 26 Issue 3, pp. 165-169.
56. Venâncio P., Brito M. J., Pereira G., Vieira J. P. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with positive serum antithyroid antibodies, IgM antibodies against mycoplasma pneumoniae and human herpesvirus 7 PCR in the CSF. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2014. Vol. 33 Issue 8. pp. 882-883.
57. Wan L., Li Y., Zhang Z., Sun Z. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and psychiatric diseases. *Transl. Psychiatry*. 2018. Vol. 8 Issue 1, pp. 242.
58. Wang Z., Ding R., Wang J. et al. The Association between Vitamin D Status and Autism Spectrum Disorder (ASD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020. Vol. 13 Issue 1, p. E86.
59. Warren R.P., Odell J.D., Warren W.L. et al. Brief report: immunoglobulin A deficiency in a subset of autistic subjects. *J. Autism. Dev. Disord.* 1997. Vol. 27 Issue 2, pp. 187-192.
60. Wasilewska J., Kaczmarek M., Stasiak-Barmuta A. et al. Low serum IgA and increased expression of CD23 on B lymphocytes in peripheral blood in children with regressive autism aged 3-6 years old. *Arch. Med. Sci.* 2012. Vol. 8 Issue 2, pp. 324-331.
61. Xu G., Snetselaar L.G., Jing J. et al. Association of Food Allergy and Other Allergic Conditions With Autism Spectrum Disorder in Children. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019. Vol. 15, p. 84.
62. Yektaş Ç., Alpay M., Tufan A.E. et al. Comparison of serum B12, folate and homocysteine concentrations in children with autism spectrum disorder or attention deficit hyperactivity disorder and healthy controls. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2019. Vol. 15, pp. 2213-2219.

References:

1. Al-Mosalem O.A., El-Ansary A., Attas O., Al-Adhbi L. (2009). Metabolic biomarkers related to energy metabolism in Saudi autistic children. *Clin. Biochem.*, Vol. 42 Issue 10-11, pp. 949-957.
2. Arab A.H., Elhawary N.A. (2019). Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Variants Confer Potential Vulnerability to Autism Spectrum Disorder in a Saudi Community. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, Vol. 15, pp. 3569-3581.
3. Belardo A., Gevi F., Zolla L. et al. (2019). The concomitant lower concentrations of vitamins B6, B9 and B12 may cause methylation deficiency in autistic children. *J. Nutr. Biochem.*, Vol. 70, pp. 38-46.
4. Bhatia P., Singh N. (2015). Homocysteine excess: delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, Vol. 29 Issue 6, pp. 522-528.
5. Binstock T. (2001). Intra-monocyte pathogens delineate autism subgroups. *Med. Hypotheses*, Vol. 56 Issue 4, pp. 523-531.
6. Cabanlit M., Wills S., Goines P. et al. (2007). Brain-specific autoantibodies in the plasma of subjects with autistic spectrum disorder. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, Vol. 107, pp. 92-103.
7. Chen F., Wen T., Lv Q., Liu F. (2020). Associations between Folate Metabolism Enzyme Polymorphisms and Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Nutr. Cancer*. Vol. 72 Issue 7, pp. 1211-1218.
8. Chen L., Shi X.J., Liu H. et al. (2021). Oxidative stress marker aberrations in children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of 87 studies (N = 9109). *Transl. Psychiatry*, Vol. 11 Issue 1, p. 15.
9. DeLong G.R., Bean S.C., Brown F.R. 3rd. (1981). Acquired reversible autistic syndrome in acute encephalopathic illness in children. *Arch. Neurol.*, Vol. 38 Issue 3, pp. 191-194.
10. El-Ansary A., Hassan Wail M., Daghestani M. et al. (2020). Preliminary evaluation of a novel nine-biomarker profile for the prediction of autism spectrum disorder. *PLoS One*, Vol. 15 Issue 1, p. e0227626.
11. Forés-Martos J., Catalá-López F., Sánchez-Valle J. et al. (2019). Transcriptomic metaanalyses of autistic brains reveals shared gene expression and biological pathway abnormalities with cancer. *Mol. Autism*, Vol. 10, p. 17.
12. Frustaci A., Neri M., Cesario A. et al. (2012). Oxidative stress-related biomarkers in autism: systematic review and meta-analyses. *Free Radic. Biol. Med.*, Vol. 52 Issue 10, pp. 2128-2141.
13. Frye R.E. (2015). Metabolic and mitochondrial disorders associated with epilepsy in children with autism spectrum disorder. *Epilepsy Behav.*, Vol. 47, pp. 147-157.
14. Frye R.E., Sequeira J.M., Quadros E.V. et al. (2013). Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorder. *Mol. Psychiatry*, Vol. 18 Issue 3, pp. 369-381.
15. Gevi F., Belardo A., Zolla L. (2020). A metabolomics approach to investigate urine levels of neurotransmitters and related metabolites in autistic children // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis. Dis.*, Vol. 1866 Issue 10, p. 165859.

16. Ghaziuddin M., Tsai L.Y., Eilers L., Ghaziuddin N. (1992). Brief report: autism and herpes simplex encephalitis. *J. Autism. Dev. Disord.*, Vol. 22 Issue 1, pp. 107-113.
17. Gillberg I.C. (1991). Autistic syndrome with onset at age 31 years: herpes encephalitis as a possible model for childhood autism. *Dev. Med. Child. Neurol.* Vol. 33 Issue 10, pp. 920-924.
18. González-Toro M.C., Jadraque-Rodríguez R., Sempere-Pérez Á. et al. (2013). Anti-NMDA receptor encephalitis: two paediatric cases. *Rev. Neurol.*, Vol. 57 Issue 11, – pp. 504-508.
19. Guo B.Q., Li H.B., Ding S.B. et al. (2020). Blood homocysteine levels in children with autism spectrum disorder: An updated systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.*, Vol. 291, pp. 113283.
20. Haghiri R., Mashayekhi F., Bidabadi E., Salehi Z. (2016). Analysis of methionine synthase (rs1805087) gene polymorphism in autism patients in Northern Iran. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars)*, Vol. 76 Issue 4, pp. 318-323.
21. Hughes H.K., Ashwood P. (2018). Anti-Candida albicans IgG Antibodies in Children With Autism Spectrum Disorders. *Front. Psychiatry*, Vol. 26 Issue 9, p. 627.
22. Hughes H.K., Ko E.M., Rose D., Ashwood P. (2018). Immune Dysfunction and Autoimmunity as Pathological Mechanisms in Autism Spectrum Disorders. *Front Cell Neurosci.*, Vol. 12, p. 405.
23. Jyonouchi H., Geng L., Streck D.L., Toruner G.A. (2012). Immunological characterization and transcription profiling of peripheral blood (PB) monocytes in children with autism spectrum disorders (ASD) and specific polysaccharide antibody deficiency (SPAD): case study. *J. Neuroinflammation.*, Vol. 9, p. 4.
24. Keirns C.C. (2021). Child Developmental Delays and Disorders: Autism Spectrum Disorder. *FP Essent.*, Vol. 510, pp. 28-34.
25. Kiani R., Lawden M., Eames P. et al. (2015). Anti-NMDA-receptor encephalitis presenting with catatonia and neuroleptic malignant syndrome in patients with intellectual disability and autism. *BJ Psych. Bull.*, Vol. 39 Issue 1, – pp. 32-35.
26. Kuhn M., Grave S., Bransfield R., Harris S. (2012). Long term antibiotic therapy may be an effective treatment for children co-morbid with Lyme disease and autism spectrum disorder. *Med Hypotheses.*, Vol. 78 Issue 5, – pp. 606-615.
27. Li B., Xu Y., Zhang X. et al. (2020). The effect of vitamin D supplementation in treatment of children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr. Neurosci.*, Vol. 7, pp. 1-11.
28. Li Y., Qiu S., Shi J. et al. (2020). Association between MTHFR C677T/A1298C and susceptibility to autism spectrum disorders: a meta-analysis. *BMC Pediatr.*, Vol. 20 Issue 1, p. 449.
29. Li Y.J., Li Y.M., Xiang D.X. et al. (2018). Supplement intervention associated with nutritional deficiencies in autism spectrum disorders: a systematic review. *Eur. J. Nutr.*, Vol. 57 Issue 7, pp. 2571-2582.
30. Li Ye., Viscidi R.P., Kannan G. et al. (2018). Chronic Toxoplasma gondii Infection Induces Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Autoantibodies and Associated Behavioral Changes and Neuropathology. *Infect. Immun.*, Vol. 86 Issue 10, p. e00398-18.
31. Lv M.N., Zhang H., Shu Y. et al. (2016). The neonatal levels of TSB, NSE and CK-BB in autism spectrum disorder from Southern China. *Transl. Neurosci.*, Vol. 7 Issue 1, pp. 6-11.
32. Marchezan J., Winkler Dos Santos E.A., Deckmann I., Dos Santos Riesgo R. (2018). Immunological Dysfunction in Autism Spectrum Disorder: A Potential Target for Therapy. *Neuroimmunomodulation*, Vol. 25 Issue 5-6, pp. 300-319.
33. Marí-Bauset S., Zazpe I., Mari-Sanchis A. et al. (2014). Evidence of the gluten-free and casein-free diet in autism spectrum disorders: a systematic review. *J. Child. Neurol.*, Vol. 29 Issue 12, pp. 1718-1727.
34. Masi A., Quintana D.S., Glozier N. et al. (2015). Cytokine aberrations in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol. Psychiatry*, Vol. 20 Issue 4, pp. 440-446.
35. Mead J., Ashwood P. (2015). Evidence supporting an altered immune response in ASD. *Immunol. Lett.*, Vol. 163 Issue 1, pp. 49-55.
36. Melamed I.R., Heffron M., Testori A., Lipe K. (2018). A pilot study of high-dose intravenous immunoglobulin 5% for autism: Impact on autism spectrum and markers of neuroinflammation. *Autism Res.*, Vol. 11 Issue 3, pp. 421-433.
37. Mohammad N.S., Shruti P.S., Bharathi V. et al. (2016). Clinical utility of folate pathway genetic polymorphisms in the diagnosis of autism spectrum disorders. *Psychiatr. Genet.*, Vol. 26 Issue 6, pp. 281-286.
38. Molina-López J., Leiva-García B., Planells E., Planells P. (2021). Food selectivity, nutritional inadequacies, and mealtime behavioral problems in children with autism spectrum disorder compared to neurotypical children. *Int. J. Eat Disord.*, Oct 27. Online ahead of print.
39. Nayeri T., Sarvi S., Moosazadeh M. et al. (2020). Relationship between toxoplasmosis and autism: A systematic review and meta-analysis. *Microb. Pathog.*, Vol. 147, p. 104434.
40. Nicolson G.L., Gan R., Nicolson N.L., Haier J. (2007). Evidence for Mycoplasma spp., Chlamydia pneumoniae, and human herpes virus-6 coinfections in the blood of patients with autistic spectrum disorders. *J. Neurosci Res.*, Vol. 85 Issue 5, pp. 1143-1148.
41. Noriega D.B., Savelkoul H.F. (2014). Immune dysregulation in autism spectrum disorder. *Eur. J. Pediatr.*, Vol. 173 Issue 1, pp. 33-43.
42. Pu D., Shen Y., Wu J. (2013). Association between MTHFR gene polymorphisms and the risk of autism spectrum disorders: a meta-analysis. *Autism Res.*, Vol. 6 Issue 5, pp. 384-392.
43. Puangpetch A., Suwannarat P., Chamnanphol M. et al. (2015). Significant Association of HLA-B Alleles and Genotypes in Thai Children with Autism Spectrum Disorders: A Case-Control Study. *Dis. Markers.*, Vol. 2015, p. 724935.
44. Rai V. (2016). Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T polymorphism with autism: evidence of genetic susceptibility. *Metab. Brain Dis.*, Vol. 31 Issue 4, pp. 727-735.
45. Rai V. (2018). Strong Association of C677T Polymorphism of Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene With Nosyndromic Cleft Lip/Palate (nsCL/P). *Indian. J. Clin. Biochem.*, Vol. 33 Issue 1, pp. 5-15.
46. Reinert P., Moulías R., Goust J.M. (1972). Demonstration of cellular immunity deficiency limited to measles virus in 20 cases of subacute sclerosing leukoencephalitis. *Arch. Fr. Pediatr.*, Vol. 29 Issue 6, pp. 655-665.
47. Rossignol D.A., Frye R.E. (2021). A Systematic Review and Meta-Analysis of Immunoglobulin G Abnormalities and the Therapeutic Use of Intravenous Immunoglobulins (IVIG) in Autism Spectrum Disorder. *J. Pers. Med.*, Vol. 11 Issue 6, pp. 488.

48. Rout U.K., Mungan N.K., Dhossche D.M. (2012). Presence of GAD65 autoantibodies in the serum of children with autism or ADHD. *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry*, Vol. 21 Issue 3, pp. 141-147.
49. Russo A.J., Krigsman A., Jepson B., Wakefield A. (2009). Low serum myeloperoxidase in autistic children with gastrointestinal disease. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, Vol. 2, pp. 85-94.
50. Sadeghiyeh T., Dastgheib S.A., Mirzaee-Khoramabadi K. et al. (2019). Association of MTHFR 677C>T and 1298A>C polymorphisms with susceptibility to autism: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Psychiatr.*, Vol. 46, pp. 54-61.
51. Saghazadeh A., Ataenia B., Keynejad K. et al. (2019). A meta-analysis of pro-inflammatory cytokines in autism spectrum disorders: Effects of age, gender, and latitude. *J. Psychiatr. Res.*, Vol. 115, pp. 90-102.
52. Sakamoto A., Moriuchi H., Matsuzaki J. et al. (2015). Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in children with autism spectrum disorder but no other major neurologic deficit. *Brain. Dev.*, Vol. 37 Issue 2, pp. 200-205.
53. Santaella M.L., Varela Y., Linares N., Disdier O.M. (2008). Prevalence of autism spectrum disorders in relatives of patients with selective immunoglobulin A deficiency. *P. R. Health. Sci J.*, Vol. 27 Issue 3, pp. 204-208.
54. Singh V.K., Warren R.P., Odell J.D. et al. (1993). Antibodies to myelin basic protein in children with autistic behavior. *Brain. Behav. Immun.*, Vol. 7 Issue 1, pp. 97-103.
55. Valayi S., Eftekharian M.M., Taheri M., Alikhani M.Y. (2017). Evaluation of antibodies to cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in patients with autism spectrum disorder. *Hum. Antibodies*, Vol. 26 Issue 3, pp. 165-169.
56. Venâncio P., Brito M. J., Pereira G., Vieira J. P. (2014). Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with positive serum antithyroid antibodies, IgM antibodies against mycoplasma pneumoniae and human herpesvirus 7 PCR in the CSF. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, Vol. 33 Issue 8, pp. 882-883.
57. Wan L., Li Y., Zhang Z., Sun Z. et al. (2018). Methylenetetrahydrofolate reductase and psychiatric diseases. *Transl. Psychiatry*, Vol. 8 Issue 1, pp. 242.
58. Wang Z., Ding R., Wang J. et al. (2020). The Association between Vitamin D Status and Autism Spectrum Disorder (ASD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. Vol. 13 Issue 1, p. E86.
59. Warren R.P., Odell J.D., Warren W.L. et al. (1997). Brief report: immunoglobulin A deficiency in a subset of autistic subjects. *J. Autism. Dev. Disord.* Vol. 27 Issue 2, pp. 187-192.
60. Wasilewska J., Kaczmarek M., Stasiak-Barmuta A. et al. (2012). Low serum IgA and increased expression of CD23 on B lymphocytes in peripheral blood in children with regressive autism aged 3-6 years old. *Arch. Med. Sci.*, Vol. 8 Issue 2, pp. 324-331.
61. Xu G., Snetselaar L.G., Jing J. et al. (2019). Association of Food Allergy and Other Allergic Conditions With Autism Spectrum Disorder in Children. *Allergy Asthma Clin Immunol.* Vol. 15, p. 84.
62. Yektaş Ç., Alpay M., Tufan A.E. et al. (2019). Comparison of serum B12, folate and homocysteine concentrations in children with autism spectrum disorder or attention deficit hyperactivity disorder and healthy controls. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* Vol. 15, pp. 2213-2219.