

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЕЙ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МЕТАЛЛОВ И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ВОЛОСАХ И СЫВОРОТКЕ С КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНОЙ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

**А.А. Тиньков^{1,2*}, И.В. Жегалова¹, Т.П. Ключник³,
Н.В. Симашкова³, А.В. Скальный^{1,2,4}**

¹ Ярославский государственный университет, Россия

² Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

³ Научный центр психического здоровья РАН, Москва, Россия

⁴ Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи между нарушением обмена металлов и микроэлементов в организме детей с расстройствами аутистического спектра (РАС) и клинической картиной. Содержание элементов в волосах и сыворотке крови 76 детей с РАС и 76 контрольных обследуемых оценивалось методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой с использованием NexION 300D (Perkin Elmer Inc., США). У детей с РАС выявлено достоверное повышение уровня Со в волосах на 33% ($p = 0,001$), а также снижение уровня кальция и селена на 23% ($p = 0,014$) и 15% ($p = 0,005$) соответственно. В сыворотке детей с РАС отмечалось достоверное увеличение концентрации кобальта, магния и ванадия на 17% ($p = 0,001$), 4% ($p = 0,002$) и 29% ($p < 0,001$), тогда как концентрация марганца и селена снижалась на 16% ($p = 0,033$) и 8% ($p = 0,008$) соответственно. Множественный регрессионный анализ (после поправки на пол, возраст, фазу и форму заболевания) позволил выявить взаимосвязь между наличием психопатоподобного синдрома и уровнем железа в сыворотке ($\beta = -0,393$) и волосах ($\beta = -0,320$), задержки речевого развития с уровнем меди в волосах ($\beta = 0,281$) и кобальта в сыворотке ($\beta = 0,391$), инфантильного психоза и уровнем цинка в волосах ($\beta = -0,332$). При этом общие модели обуславливали 33% ($p = 0,005$), 17% ($p = 0,089$) и 31% ($p = 0,007$) вариативности данных признаков. Полученные данные свидетельствуют о том, что нарушение обмена эссенциальных металлов и микроэлементов связано не только с наличием расстройств аутистического спектра, но и клинической картиной заболевания, что обуславливает необходимость мониторинга металлолигандного гомеостаза у детей с аутизмом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аутизм, селен, цинк, железо, предикторы.

ВВЕДЕНИЕ

Расстройства аутистического спектра (РАС) представляют собой комплексное нарушение развития, характеризующееся нарушением социального взаимодействия и общения наряду с рестриктивным и ограниченным поведением, активностью и интересами, приводящим к социальной дезадаптации (Симашкова и др., 2015). При этом в последние десятилетия отмечается

существенное увеличение частоты РАС. В США у 1 из 45 детей диагностирован РАС (Zablotsky et al., 2015). Несмотря на то, что непосредственно этиология РАС не установлена, показано, что развитие данного нарушения обусловлено взаимодействием генетических и негенетических факторов, в том числе средовых, метаболических, пищевых и иммунологических (Matelski et al., 2016). Например, продемонстрировано значи-

* Адрес для переписки:

Тиньков Алексей Алексеевич

E-mail: tinkov.a.a@gmail.com

тельное влияние тяжелых металлов на развитие РАС (Bjørklund et al., 2018).

В то же время дети с РАС характеризуются высокой частотой дефицита микронутриентов, в том числе эссенциальных металлов и микроэлементов. Установлено, что одним из наиболее распространенных нарушений элементного статуса при РАС является дефицит цинка (Yasuda et al., 2011). Также продемонстрирована роль антагонистического взаимодействия между обменом цинка и меди и развитием РАС посредством модуляции редокс-гомеостаза (Bjørklund, 2013). В то же время роль других эссенциальных металлов и микроэлементов изучена в меньшей степени. Более того, лишь в отдельных исследованиях изучалась взаимосвязь между нарушением обмена химических элементов и тяжестью РАС (Priya et al., 2011; Adams et al., 2013). При этом взаимосвязь между характеристиками металлолигандного гомеостаза и клиническим течением заболевания была освещена лишь в единичных исследованиях (Adams et al., 2006; Vlaurock-Busch et al., 2012).

Цель исследования – изучение взаимосвязи между нарушением обмена металлов и микроэлементов в организме детей с РАС и синдромальной картиной.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Перед включением в настоящее исследование было получено письменное информированное согласие родителей. Все процедуры (обследование и забор биоматериала) проводились в присутствии родителей. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом (Ярославский государственный университет и Научный центр психического здоровья РАН, Москва, Россия). Исследование выполнено в соответствии с этическими стандартами, установленными в Хельсинкской декларации (1964 г.), и ее последними поправками (2013).

Обследовано 152 ребенка, в том числе 76 детей с расстройствами аутистического спектра в возрасте от 1 до 9 лет, а также 76 психически здоровых детей, соответствующих по возрасту, полу, а также индексу массы тела. В ходе проведения обследования в качестве критериев исключения были выбраны факторы, способные оказать внешнее значительное влияние на содержание химических элементов в организме (импланты, особенности диеты, метаболические заболевания и хронические воспалительные заболевания). Ди-

агностика и оценка психического статуса детей с РАС проводились в Научном центре психического здоровья РАН (Москва, Россия). Характеристика пациентов с РАС представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследуемых пациентов с расстройствами аутистического спектра

Характеристика	Значение
Возраст	5,52±2,14
<i>Пол</i>	
Мужской	55/76 (72%)
Женский	21/76 (28%)
<i>Фаза</i>	
Обострение	56/76 (73%)
Ремиссия	20/76 (27%)
<i>Форма</i>	
Детский	56/76 (73%)
Атипичный	20/76 (27%)
<i>Клиническая картина</i>	
Кататонический синдром	42/76 (55%)
Психопатоподобный синдром	21/76 (28%)
Задержка речевого развития	7/76 (9%)
Когнитивный дефицит	13/76 (17%)
Инфантильный психоз	29/76 (38%)
Обсессивно-компульсивный синдром	1/76 (1%)
Гиперкинетический синдром	2/76 (3%)

Забор образцов волос осуществлялся в день обследования с последующим проведением пробоподготовки, включающей отмывание образцов ацетоном и бидистиллированной водой, а также микроволновое разложение в присутствии концентрированной азотной кислоты в системе Berghof SW-4 DAP-40 (Berghof Products & Instruments, Eningen, Германия).

Забор крови из локтевой вены производился утром натощак с использованием пробирок «S-Monovette» (Sarstedt, Nümbrecht, Germany). Полученная кровь центрифугировалась с целью получения сыворотки в течение 10 мин при 1800 об/мин.

Анализ содержания химических элементов проводился с использованием масс-спектрометра

с индуктивно-связанной плазмой NexION 300D (Perkin Elmer Inc., Shelton, CT, США), оснащенного аутоэмплером ESI SC-2 DX4 autosampler (Elemental Scientific Inc., Omaha, NE, США). Использование технологии Dynamic Reaction Cell (DRC) в ходе анализа позволяет минимизировать атомные интерференции. Калибровка системы проводилась с использованием растворов микроэлементов, приготовленных из коммерческих наборов от производителя Universal Data Acquisition Standards Kit (Perkin Elmer Inc., Shelton, CT, США). Внутренняя стандартизация выполнялась с использованием раствора иттрия и родия 10 мг/л, изготавливаемых из Pure Single-Element Standard (Perkin Elmer Inc., Shelton, CT, США). Контроль качества лабораторных анализов проводился с использованием стандартных референтных образцов волос (GBW09101, Shanghai Institute of Nuclear Research, Shanghai, Китай) и сыворотки крови (ClinChek Plasma Control lot 129, Recipe, Германия).

Статистический анализ данных осуществлялся с использованием Statistica 10.0 (Statsoft, Tulsa, OK, США) и языка программирования R 3.5.1 (2018-07-02). Пакет gplots 1.12.0 использовался для проведения анализа методом главных компонент (Principal component analysis, PCA) и построения

соответствующих графиков. Характер распределения данных оценивался при помощи критерия Андерсона-Дарлинга. Поскольку данные о содержании металлов и микроэлементов в волосах и крови в большинстве своем не характеризовались нормальным распределением, медиана и 25–75 перцентили были использованы в качестве описательной статистики. Групповые значения сравнивались с помощью непараметрического U-теста Манна-Уитни. Для оценки статистического вклада уровня металлов и микроэлементов в волосах и сыворотке крови в вариабельность признака (отдельные синдромы и симптомы) проводилось построение регрессионных моделей: модель 1 (crude model) включала в себя лишь данные о содержании элементов в исследуемых субстратах, модель 2 – аналогичные параметры с поправкой на пол и возраст, модель 3 – аналогичные параметры с поправкой на фазу (обострение/ремиссия) и форму (детский/атипичный аутизм) заболевания. Тесты считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют, что уровень химических элементов в волосах достоверно связан с наличием расстройств аутистического спектра (табл. 2).

Таблица 2. Уровень эссенциальных металлов и микроэлементов в волосах (мкг/г) и сыворотке крови (мкг/мл и нг/мл¹) детей с расстройствами аутистического спектра и контрольными обследуемыми

Элемент	Волосы		Сыворотка	
	Контроль	Аутизм	Контроль	Аутизм
Ca	296,8 (213,4–421,4)	229,5 (167,2–317,0) *	105,9 (103,3–111,6)	109,1 (103,6–115,4)
Co ¹	0,006 (0,004–0,010)	0,008 (0,006–0,011) *	0,580 (0,520–0,745)	0,680 (0,600–0,800) *
Cr ¹	0,115 (0,063–0,205)	0,111 (0,082–0,156)	1,120 (0,802–2,000)	1,900 (1,070–2,520)
Cu	10,00 (8,152–13,03)	10,06 (8,571–12,48)	1,194 (1,056–1,336)	1,252 (1,085–1,410)
Fe	10,89 (8,788–15,68)	11,72 (9,614–16,76)	1,343 (1,161–1,718)	1,425 (1,133–1,797)
I	0,314 (0,159–0,805)	0,381 (0,189–0,770)	0,059 (0,056–0,067)	0,063 (0,057–0,070)
Mg	26,40 (17,23–35,98)	23,52 (16,75–36,43)	22,54 (21,64–22,93)	23,41 (22,25–24,81)
Mn ¹	0,220 (0,153–0,335)	0,226 (0,170–0,326)	2,310 (1,715–2,885)	1,950 (1,630–2,290)
Se	0,428 (0,334–0,476)	0,365 (0,305–0,421) *	0,086 (0,078–0,094)	0,079 (0,069–0,089) *
V	0,015 (0,009–0,030)	0,019 (0,012–0,030)	0,007 (0,005–0,008)	0,009 (0,006–0,010) *
Zn	156,77 (99,91–183,8)	125,47 (77,25–182,1)	1,012 (0,924–1,126)	0,980 (0,894–1,061)

П р и м е ч а н и е : данные представлены в виде медиан и 25–75 перцентилей; * – достоверность различий относительно контрольных значений при $p < 0,05$ в соответствии с результатами U-теста Манна-Уитни; ¹ – концентрация кобальта, хрома и марганца в сыворотке выражена в нг/мл для репрезентативности.

Так, в частности, у детей с РАС выявлено достоверное повышение уровня Co в волосах на 33% ($p = 0,001$), в то время как содержание кальция и селена характеризовалось статистически значимым снижением на 23% ($p = 0,014$) и 15% ($p = 0,005$) по сравнению с контролем соответственно.

При этом концентрация эссенциальных элементов в сыворотке крови детей с аутизмом характеризовалась большей вариабельностью по сравнению с волосами (табл. 2). Так, в частности, у детей с РАС отмечалось достоверное увеличение концентрации кобальта, магния и ванадия на 17% ($p = 0,001$), 4% ($p = 0,002$) и 29% ($p < 0,001$) по сравнению с соответствующими контрольными значениями. Напротив, концентрация марганца и селена у детей с РАС снижалась на 16% ($p = 0,033$) и 8% ($p = 0,008$) соответственно.

Несмотря на наличие достоверных различий в содержании химических элементов, разнонаправленность их изменения при РАС не позволила выявить характерные паттерны посредством PCA, хотя и отмечалась тенденция к рас-

хождению (рис. 1). Коэффициент R^2 показывает, что 54,1% вариабельности данных может быть описано первыми двумя компонентами.

Множественный регрессионный анализ продемонстрировал взаимосвязь между уровнем эссенциальных элементов в индикаторных биосубстратах детей с аутизмом и синдромальной картиной. В частности, модель 1, содержащая в качестве предикторов лишь уровень элементов в волосах и сыворотке крови, достоверно определяла 27% вариабельности наличия психопатоподобного синдрома (табл. 3). При этом содержание железа как в волосах, так и в сыворотке крови было достоверно обратно ассоциировано с наличием данного синдрома. Более того, после поправки на возраст и пол обследуемых (модель 2), а также форму и фазу заболевания (модель 3), взаимосвязь между наличием психопатоподобного синдрома и уровнем железа в субстратах являлась более выраженной, причем модели обуславливали 31 и 33% вариабельности признака соответственно.

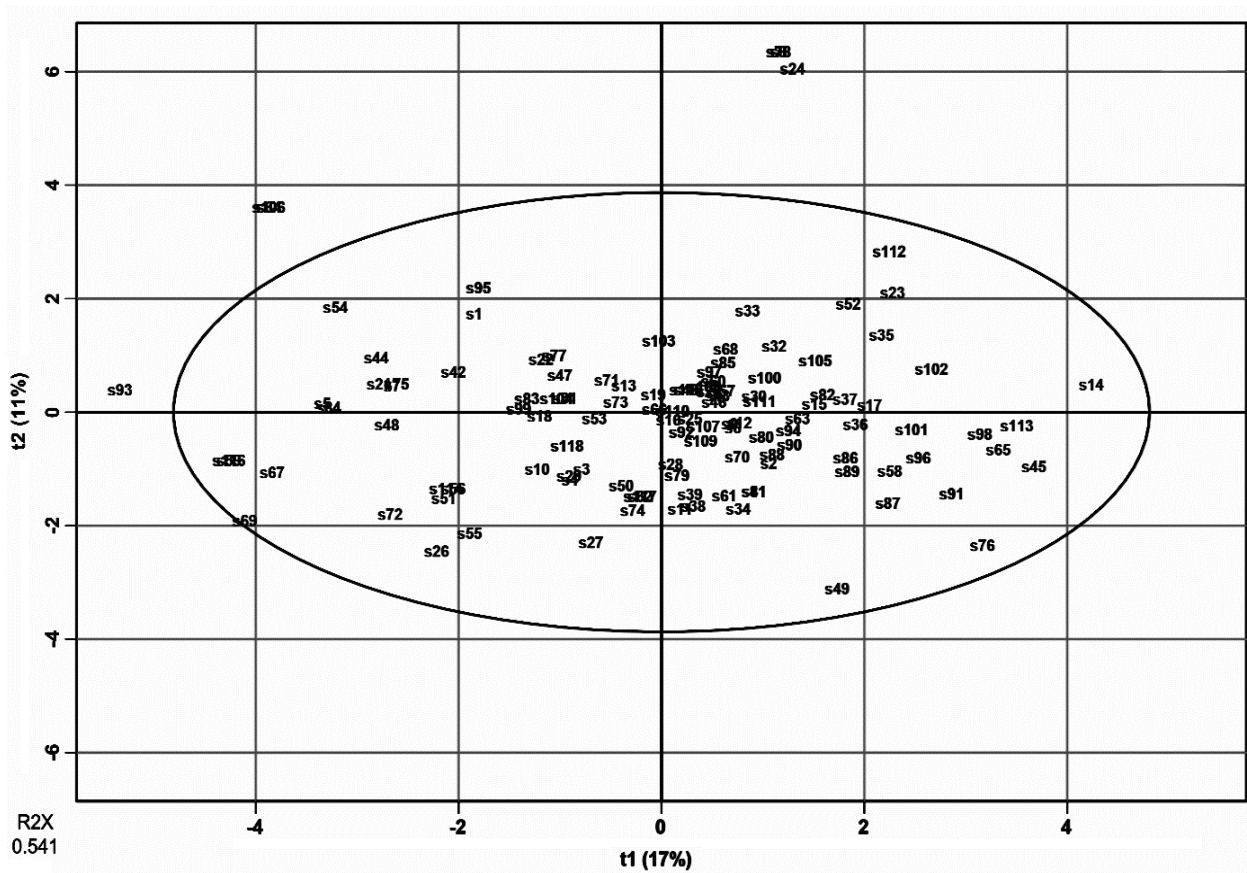


Рис. 1. Principal component analysis распределения химических элементов у контрольных обследуемых (темнее) и пациентов с РАС (светлее)

Таблица 3. Множественный регрессионный анализ взаимосвязи между наличием психопатоподобного синдрома и задержкой речевого развития у детей с аутизмом и уровнем химических элементов в волосах и сыворотке

Элемент	Психопатоподобный синдром			Задержка речевого развития		
	Модель 1	Модель 2	Модель 3	Модель 1	Модель 2	Модель 3
H-Ca	0,275	0,227	0,089	0,018	-0,003	0,067
H-Co	0,140	0,175	0,190	-0,039	-0,053	-0,064
H-Cr	0,133	0,135	0,084	0,171	0,142	-0,037
H-Cu	0,131	0,075	0,080	0,318 *	0,303 *	0,281 *
H-Fe	-0,258 *	-0,292 *	-0,320 *	-0,113	-0,120	-0,120
H-I	-0,045	-0,061	0,012	-0,005	-0,013	-0,021
H-Mg	0,055	0,047	0,153	0,416 *	0,416 *	0,360
H-Mn	-0,178	-0,158	-0,075	0,111	0,109	0,087
H-Se	0,256	0,235	0,245	-0,007	-0,019	-0,032
H-V	0,246	0,205	0,176	-0,322	-0,289	-0,219
H-Zn	-0,064	-0,077	-0,046	-0,092	-0,113	-0,149
S-Ca	-0,132	-0,119	-0,051	0,064	0,076	0,032
S-Co	0,147	0,120	0,090	0,381 *	0,392 *	0,391 *
S-Cr	-0,059	-0,099	-0,170	-0,061	-0,053	-0,045
S-Cu	-0,280	-0,248	-0,243	0,007	0,019	-0,007
S-Fe	-0,293 *	-0,284 *	-0,393 *	-0,105	-0,099	-0,080
S-I	0,045	0,080	0,072	0,111	0,119	0,141
S-Mg	0,204	0,202	0,234	-0,074	-0,082	-0,065
S-Mn	0,134	0,157	0,180	0,005	0,008	0,020
S-Se	-0,037	-0,040	-0,055	0,009	0,012	0,037
S-V	-0,055	-0,034	0,020	-0,076	-0,084	-0,122
S-Zn	-0,037	0,030	0,027	-0,059	-0,053	-0,071
Характеристика модели						
Multiple R	0,701	0,728	0,753	0,671	0,674	0,681
Multiple R ²	0,492	0,530	0,567	0,450	0,454	0,464
Adjusted R ²	0,277	0,305	0,327	0,218	0,192	0,168
p	0,007 *	0,005 *	0,005 *	0,026 *	0,051	0,089

Примечание: данные представлены в виде коэффициентов регрессии (β); * – взаимосвязь достоверна при $p < 0,05$; модель 1 (crude model) – данные о содержании элементов в исследуемых субстратах, модель 2 – аналогичные параметры с поправкой на пол и возраст, модель 3 – аналогичные параметры с поправкой на фазу (обострение/ремиссия) и форму (детский/атипичный аутизм) заболевания.

Также была установлена взаимосвязь между наличием задержки речевого развития у детей с аутизмом и уровнем эссенциальных металлов и микроэлементов в исследуемых матрицах (табл. 3). В частности, в модели 1, определяющей 22% вариабельности признака, содержание меди и магния в волосах, а также кобальта в сыворотке крови было достоверно ассоциировано с наличием задержки речевого развития. После поправки на возраст и пол обследуемых значимость модели снизилась до пограничных значений, однако

взаимосвязь между указанными элементами и наличием задержки речевого развития сохраняла достоверность. С учетом поправки на наличие обострения или форму заболевания (модель 3) лишь уровни меди в волосах и кобальта в сыворотке являлись достоверно связанными с наличием указанного нарушения.

Менее выраженные взаимосвязи были выявлены при построении моделей, содержащих когнитивный дефицит и инфантильный психоз как зависимые переменные (табл. 4).

Таблица 4. Множественный регрессионный анализ ассоциации между уровнем химических элементов в волосах и сыворотке детей с расстройствами аутистического спектра и наличием когнитивного дефицита и инфантильного психоза

Элемент	Когнитивный дефицит			Инфантильный психоз		
	Модель 1	Модель 2	Модель 3	Модель 1	Модель 2	Модель 3
H-Ca	0,029	0,005	-0,110	-0,214	-0,171	0,012
H-Co	0,156	0,143	0,170	-0,135	-0,076	-0,112
H-Cr	-0,161	-0,190	-0,055	-0,038	0,048	-0,091
H-Cu	-0,133	-0,150	-0,071	0,147	0,164	0,073
H-Fe	-0,085	-0,094	-0,102	0,226	0,232	0,240
H-I	-0,149	-0,159	-0,109	0,015	0,032	-0,023
H-Mg	-0,019	-0,021	0,109	0,227	0,226	0,050
H-Mn	0,001	0,000	0,064	0,084	0,101	0,018
H-Se	-0,035	-0,049	-0,067	-0,049	-0,020	-0,021
H-V	0,307	0,338	0,276	0,152	0,035	-0,007
H-Zn	0,169	0,147	0,196	-0,299 *	-0,244	-0,332 *
S-Ca	-0,067	-0,054	0,045	0,127	0,099	-0,038
S-Co	-0,115	-0,105	-0,050	0,051	0,006	-0,039
S-Cr	-0,288	-0,282	-0,260	0,362	0,318	0,315
S-Cu	-0,069	-0,055	-0,017	0,001	-0,020	-0,078
S-Fe	-0,031	-0,024	-0,106	-0,146	-0,160	-0,065
S-I	0,169	0,179	0,081	-0,392 *	-0,402 *	-0,299
S-Mg	0,199	0,191	0,097	-0,044	-0,020	0,077
S-Mn	-0,350 *	-0,346 *	-0,308 *	-0,010	-0,007	-0,026
S-Se	0,138	0,141	0,197	0,083	0,074	0,058
S-V	0,455	0,448	0,441	-0,248	-0,214	-0,263
S-Zn	-0,039	-0,030	0,004	0,201	0,214	0,167
Характеристика модели						
Multiple R	0,608	0,612	0,681	0,648	0,665	0,747
Multiple R ²	0,370	0,375	0,464	0,420	0,442	0,558
Adjusted R ²	0,104	0,075	0,167	0,175	0,174	0,313
p	0,165	0,249	0,090	0,057	0,068	0,007 *

Примечание: см. табл. 3.

В частности, уровень марганца в сыворотке крови детей с РАС достоверно отрицательно связан с наличием когнитивного дефицита, однако ни одна из моделей, содержащая уровень микроэлементов в волосах и сыворотке и дополнительные ковариаты, достоверно не определяла вариативность наличия когнитивного дефицита.

В исходной модели, содержащей только значения уровня химических элементов в качестве независимых предикторов, содержание цинка в волосах и йода в сыворотке крови были достоверно обратно ассоциированы с наличием инфантильного психоза. В то же время модель определяла лишь 18% вариативности параметра на границе достоверности. Интересно, что выравнивание по возрасту и полу обследуемых приводило к тому, что уровень йода оставался достоверно связан с зависимым параметром. Напротив, дополнительное включение в модель формы и фазы заболевания (модель 3) повышало значимость модели, определяющей 31% вариативности параметра. При этом уровень цинка в волосах оказывался достоверно обратно связанным с наличием инфантильного психоза.

В то же время уровень исследуемых металлов и микроэлементов как в волосах, так и в сыворотке детей с расстройствами аутистического спектра не был связан с наличием кататонического синдрома ни в одной из моделей. При этом достоверных ассоциаций не было выявлено и в отношении обсессивно-компульсивного и гиперкинетического синдромов, что связано с недостаточной вариативностью признака – 1 и 2 наблюдения соответственно (данные не представлены).

Полученные данные свидетельствуют о выраженном изменении обмена эссенциальных элементов у детей с РАС по сравнению со здоровыми обследуемыми. При этом в большинстве случаев результаты исследования согласуются с ранее полученными нами и другими авторами данными. В частности, наиболее выраженным является формирование дефицита селена в обоих изученных субстратах, что согласуется с высказанным ранее предположением о тенденции к увеличению экскреции селена у детей с РАС (Skalny et al., 2017). Одной из причин может являться антагонизм селена и токсичных металлов, например, ртути и свинца, часто повышенных в организме детей с РАС (El-Ansary et al., 2017).

Увеличение уровня кобальта и ванадия в организме детей с аутизмом также было выявлено

Jory и McGinnis (Jory et al., 2008), однако непосредственная роль данных элементов в патогенезе РАС не установлена. Предполагается наличие нарушений в метаболизме цианкобаламина (Созависимый витамин В₁₂) в мозге пациентов с РАС (Zhang et al., 2016).

Наблюдаемое снижение уровня марганца у детей с аутизмом, а также его отрицательная взаимосвязь с наличием когнитивного дефицита у пациентов согласуется с ролью данного металла в нейрональном развитии (Horning et al., 2015). В то же время в условиях избыточного воздействия марганец может проявлять нейротоксические свойства (Chen et al., 2015). Показано, что повышение концентрации марганца наряду с полиморфизмом глутатион-S-трансферазы связано с достоверным повышением риска аутизма (Rahbar et al., 2015).

Несмотря на то, что погрупповое сравнение не выявило достоверных различий, уровень йода, железа и цинка был отрицательно взаимосвязан с наличием отдельных синдромов, тогда как уровень меди в волосах был положительно ассоциирован с задержкой речевого развития.

Установлено, что пациенты с РАС характеризуются нарушением обмена йода в организме и ассоциированными тиреоидными нарушениями (Błażewicz et al., 2016), причем их выраженность связана с тяжестью и клиническим течением аутизма (Hamza et al., 2013). Высказано предположение о потенциальной этиологической роли дефицита йода в развитии аутизма (Sullivan, 2009). Данная взаимосвязь может быть опосредована ролью тиреоидных гормонов в развитии и функционировании центральной нервной системы (Bernal, 2005).

Дефицит железа характеризуется значительной распространенностью у детей с РАС и может быть связан с выраженностью когнитивных нарушений (Latif et al., 2002), причем дополнительное введение железа в организм может приводить к улучшению ряда симптомов, например, нарушение сна (Dosman et al., 2007). Кроме того, увеличение количества несвязанного каталитически-активного железа может сопровождаться активацией свободнорадикального окисления, играющего существенную роль в патогенезе РАС (Pecorelli et al., 2013).

Наличие противоположных взаимосвязей между цинком, медью и синдромальной картиной согласуется с антагонистическими взаимо-

отношениями между данными металлами в патогенезе РАС (Bjorklund, 2013). При этом показано, что дефицит цинка взаимосвязан с дисфункцией синаптических белков, играющих роль в развитии аутизма (Grabrucker et al., 2013), а также нарушением синтеза металлотионеина, являясь его индуктором (Bjorklund, 2013). Напротив, увеличение концентрации свободной меди связано с активацией окислительного стресса, играющего существенную роль в развитии РАС (Chauhan et al., 2008), что может обуславливать наблюдаемую прямую взаимосвязь между сывороточной концентрацией меди и выраженностью симптомов аутизма. При этом соотношение Zn/Cu обратно связано с величиной CARS, отражающей тяжесть аутизма (Li et al., 2014).

Интересным представляется факт повышения уровня магния в крови детей с РАС, а также взаимосвязь между его уровнем в волосах и задержкой речевого развития. Большинство данных указывают на наличие дефицита магния у детей с РАС (Strambi et al., 2006), причем увеличение уровня магния в эритроцитах в результате магний-В6 терапии связано с улучшением поведения детей с аутизмом (Mousain-Bosc et al., 2006). Гипотетически повышение уровня магния в волосах может отражать интенсивность его экскреции в организме, в связи с чем положительная взаимосвязь между уровнем магния в волосах и наличием синдромов может быть опосредована развивающимся дефицитом магния.

ВЫВОДЫ

Полученные данные свидетельствуют о том, что нарушение обмена эссенциальных металлов и микроэлементов связано не только с наличием расстройств аутистического спектра, но и клинической картиной заболевания, что обуславливает необходимость мониторинга металлолигандного гомеостаза у детей с аутизмом. В то же время непосредственные механизмы выявленных взаимосвязей, безусловно, требуют дальнейшего углубленного изучения.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-315-00103.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

Симашкова Н. В., Макушкин Е. В. Расстройства аутистического спектра: диагностика, лечение, наблюдение. Клинические рекомендации, протокол лечения. ФГБУ

«Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Российское общество психиатров, 2015.

(Simashkova N.V., Makushkin E.V. Rasstroistva autisticheskogo spektra: diagnostika, lechenie, nablyudenie: klinicheskie rekomendatsii protokol lecheniya. 2015. FGBU «Federal'nyi meditsinskii issledovatel'skii tsentr psikiatrii i narkologii im. V.P. Serbskogo» Minzdrava Rossii, FGBNU «Nauchnyi tsentr psikhicheskogo zdorov'ya», Rossiiskoe obshchestvo psikiatrov. 2015. [In Russ.]).

Adams J. B., Audhya T., McDonough-Means S., Rubin R. A., Quig D., ... & Barnhouse S. Toxicological status of children with autism vs. neurotypical children and the association with autism severity. *Biological trace element research*. 2013, 151(2):171–180.

Adams J. B., Holloway C. E., George F., & Quig D. Analyses of toxic metals and essential minerals in the hair of Arizona children with autism and associated conditions, and their mothers. *Biological trace element research*. 2006, 110(3):193–209.

Bernal J. Thyroid hormones and brain development. *Vitamins & Hormones*. 2005, 7(1):95–122.

Bjorklund G., Skalny A. V., Rahman M. M., Dadar M., Yassa H. A., Aaseth J., ... & Tinkov A. A. Toxic metalloid-based pollutants and their possible role in autism spectrum disorder. *Environmental research*. 2018, 16(6):234–250.

Blaurock-Busch E., Amin O. R., Dessoki H. H., Rabah T. Toxic metals and essential elements in hair and severity of symptoms among children with autism. *Maedica*. 2012, 7(1):38.

Błażewicz A., Makarewicz A., Korona-Glowniak I., Dolliver W., Kocjan R. Iodine in autism spectrum disorders. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2016, 3(4):32–37.

Chauhan A., Sheikh A. M., Chauhan V. Increased copper-mediated oxidation of membrane phosphatidylethanolamine in autism. *Am J Biochem Biotechnol*. 2008, 4(2):95–100.

Chen, P., Chakraborty, S., Mukhopadhyay, S., Lee, E., Paoliello, M. M., Bowman, A. B., & Aschner, M. 2015. Manganese homeostasis in the nervous system. *Journal of neurochemistry*, 134(4):601–610.

Dosman C. F., Brian J. A., Drmic I. E., Senthilselvan A., Harford M. M., Smith R. W., ... & Roberts S. W. Children with autism: effect of iron supplementation on sleep and ferritin. *Pediatric neurology*. 2007, 36(3):152–158.

El-Ansary A., Bjorklund G., Tinkov A. A., Skalny A. V., Al Dera H. Relationship between selenium, lead, and mercury in red blood cells of Saudi autistic children. *Metabolic brain disease*. 2017, 32(4):1073–1080.

Grabrucker S., Jannetti L., Eckert M., Gaub S., Chhabra R., Pfaender S., ... & Kreutz M. R. Zinc deficiency dysregulates the synaptic ProSAP/Shank scaffold and might contribute to autism spectrum disorders. *Brain*. 2013, 137(1):137–152.

Hamza R. T., Hewedi D. H., & Sallam M. T. Iodine deficiency in Egyptian autistic children and their mothers: relation to disease severity. *Archives of medical research*. 2013, 44(7):555–561.

Horning K. J., Caito S. W., Tipps K. G., Bowman A. B., & Aschner M. Manganese is essential for neuronal health. *Annual review of nutrition*. 2015, 35:71–108.

- Jory J., & McGinnis W. R. Red-cell trace minerals in children with autism. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology*. 2008, 42:101-104.
- Latif A., Heinz P., & Cook R. Iron deficiency in autism and Asperger syndrome. *Autism*. 2002, 61:103-114.
- Li S. O., Wang J. L., Bjørklund G., Zhao W. N., Yin C. H. Serum copper and zinc levels in individuals with autism spectrum disorders. *Neuroreport*. 2014, 251(5):1216-1220.
- Matelski L., Van de Water J. Risk factors in autism: Thinking outside the brain. *J Autoimmun*. 2016 6, 7:1-7. doi:10.1016/j.jaut.2015.11.003
- Mousain-Bosc M., Roche M., Polge A., Pradal-Prat D., Rapin J., & Bali J. P. Improvement of neurobehavioral disorders in children supplemented with magnesium-vitamin B6. *Magnesium Research*. 2006, 19(1):53-62.
- Pecorelli A., Leoncini S., De Felice C., Signorini C., Cerone C., Valacchi G., ... & Hayek J. Non-protein-bound iron and 4-hydroxynonenal protein adducts in classic autism. *Brain and Development*. 2013, 35(2):146-154.
- Priya M. D. L., & Geetha A. Level of trace elements copper, zinc, magnesium and selenium and toxic elements lead and mercury in the hair and nail of children with autism. *Biological trace element research*. 2011, 142(2):148-158.
- Rahbar M. H., Samms-Vaughan M., Ma J., Bressler J., Dickerson A. S., Hessabi M., ... & McLaughlin W. Synergic effect of GSTP1 and blood manganese concentrations in Autism Spectrum Disorder. *Research in autism spectrum disorders*. 2015, 18:73-82.
- Skalny A. V., Simashkova N. V., Skalnaya A. A., Klyushnik T. P., Bjørklund G., Skalnaya M. G., & Tinkov A. A. Assessment of gender and age effects on serum and hair trace element levels in children with autism spectrum disorder. *Metabolic brain disease*. 2017, 32(5):1675-1684.
- Strambi M., Longini M., Hayek J., Berni S., Macucci F., Scalacci E., & Vezzosi P. Magnesium profile in autism. *Biological trace element research*. 2006, 109(2):97-104.
- Sullivan K. M. Iodine deficiency as a cause of autism. *Journal of the neurological sciences*. 2009, 276(1):202.
- Yasuda H., Yoshida K., Yasuda Y., Tsutsui T. Infantile zinc deficiency: association with autism spectrum disorders. *Scientific reports*. 2011, 1:129.
- Zablotsky B, Black L.I., Maenner M.J., Schieve L.A., Blumberg S.J. Estimated prevalence of autism and other developmental disabilities following questionnaire changes in the 2014 National Health Interview Survey. *Natl Health Stat Report*. 2015, 87:1-20.
- Zhang Y., Hodgson N. W., Trivedi M. S., Abdolmaleky H. M., Fournier M., Cuenod M., Deth R. C. Decreased brain levels of vitamin B12 in aging, autism and schizophrenia. *PLoS One*. 2016, 11(1):e0146797.

INTERRELATION OF ESSENTIAL METALS AND TRACE ELEMENTS' LEVELS IN HAIR AND SERUM WITH A CLINICAL PICTURE OF AUTISM SPECTRUM DISORDER

A.A. Tinkov^{1,2}, I.V. Zhegalova¹, T.P. Klushnik³, N.V. Simashkova³, A.V. Skalny^{1,2,4}

¹ Yaroslavl State University, Sovetskaya str., 14, Yaroslavl, 150000, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya str. 6, Moscow, 117198, Russia

³ Mental Health Research Center, Russian Academy of Sciences, Kashirskoye shosse, 34, Moscow, 115552, Russia

⁴ All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR), Grina str. 7/1, Moscow, 117216, Russia

ABSTRACT. The purpose of this study was to study the relationship between altered metal-ligand homeostasis in children with autism spectrum disorder (ASD) and clinical picture of the disease. The content of the elements in hair and serum of 76 children with ASD and 76 control subjects was assessed by inductively-coupled plasma mass spectrometry using NexION 300D (PerkinElmer Inc., USA). A significant increase by 33% ($p = 0.001$) in the level of Co in the hair, as well as a decrease in the level of calcium and selenium by 23% ($p = 0.014$) and 15% ($p = 0.005$), respectively, were detected in children with ASD. A significant increase in the concentration of Co, Mg, and V by 17% ($p = 0.001$), 4% ($p = 0.002$) and 29% ($p < 0.001$) was observed in the serum of children with ASD, while the concentration of manganese and selenium decreased by 16% ($p = 0.033$) and 8% ($p = 0.008$), respectively. Multiple regression analysis (after adjustment for sex, age, phase and form of the disease) allowed to reveal the relationship between the presence of psychopath-like syndrome and iron levels in serum ($\beta = -0.393$) and hair ($\beta = -0.320$), speech development delay with hair copper ($\beta = 0.281$) and serum cobalt ($\beta = 0.391$), infantile psychosis and zinc level in the hair ($\beta = -0.332$). At the same time, 33% ($p = 0.005$), 17% ($p = 0.089$), and 31% ($p = 0.007$) of the variability of these characteristics were responsible for the overall models. Thus, the obtained data indicate that the disruption of the metabolism of essential metals and trace elements is associated not only with the presence of ASD but also the clinical picture of the disease, which indicates the importance of monitoring of the metal ligand homeostasis in children with autism.

KEYWORDS: autism, selenium, zinc, iron, predictors.