

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА И ЗАДЕРЖКИ ПСИХОРЕЧЕВОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Л.Н. Чернова

¹ Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова, (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Дисбаланс элементов играет существенную роль в патогенезе расстройств аутистического спектра (РАС) и недифференцированной задержки психоречевого развития (ЗППР). В статье приводится сравнительный анализ содержания эссенциальных микроэлементов в волосах детей с РАС и ЗППР с целью лучшего понимания гендерных, возрастных и нозологических особенностей. Исследование включало 258 детей с РАС, 239 детей с ЗППР и 620 здоровых детей из группы контроля. Все дети были разделены на две возрастные категории – от 1,5 до 3 лет и от 4 до 13 лет. Полученные данные свидетельствуют о том, что для детей младшего возраста с РАС и ЗППР было характерно снижение концентрации йода в волосах (на 48–58%, $p < 0,0001$), что может быть существенным индикатором задержки как умственного, так и речевого развития. Нормализация уровня йода в волосах старших мальчиков с РАС на фоне достоверного снижения уровня кобальта (на 24%, $p = 0,0001$) может отражать возрастные особенности обмена данных элементов. Снижение уровня марганца (на 12–44%, $p < 0,05$), отмеченное для детей всех сравниваемых групп, возможно, связано с нарушением выведения данного элемента из организма и опосредует его нейротоксичность. Снижение уровня меди у девочек разных возрастов (на 9–17%, $p < 0,01$), равно как и выявленное большее количество отклонений по эссенциальным элементам, вероятно, определяется особенностями их гормонального статуса и более ранним наступлением полового созревания.

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

ВВЕДЕНИЕ

Расстройства аутистического спектра (РАС) и недифференцированная задержка психоречевого развития (ЗППР) являются серьезной нерешенной проблемой в педиатрии (McLaughlin, 2011; Симашкова, Макушкин, 2015). Данные состояния следует определять как комплексные и высоко гетерогенные биологические расстройства. Несмотря на описанные к настоящему моменту возможные генетические, метаболические, иммунные, средовые причины, у исследователей нет четкого понимания их истинной природы (Mc Laughlin, 2011; Lord et al., 2018). Дисбаланс элементов, в частности, может являться одной из причин РАС и ЗППР (Cao et al., 2016; Saghazadeh et al., 2017).

Микроэлементы влияют на основные процессы нейрогенеза – нейрональную дифференцировку, миелинизацию и синаптогенез, обеспечивая нормальное развитие нервной системы (Hergüner et al., 2012; Opazo et al., 2014; Czarnek et al., 2015; Angermayr, Clar, 2018). Отечественные и зарубежные исследования последних лет свидетельствуют о нарушении обмена эссенциальных элементов у детей с РАС и ЗППР (Skalny et al., 2017; Saghazadeh et al., 2017).

Дисбаланс эссенциальных микроэлементов описан и при ряде других психоневрологических патологий, таких как депрессия, синдром дефицита внимания и гиперактивности, эпилепсия, детский церебральный паралич, умственная от-

* Адрес для переписки:

Чернова Любовь Николаевна

E-mail: doctorlyubov@rambler.ru

сталость (Józefczuk et al., 2017; Ni et al., 2018; Tinkov et al., 2019). Исследование проведено на базе АНО «Центр биотической медицины» (Москва).

Ц е л ь р а б о т ы – сравнительная оценка содержания эссенциальных элементов в волосах детей с РАС и ЗППР для изучения возможного участия биоэлементов в этиопатогенезе данной патологии, выявления гендерных, возрастных и нозологических отличий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данном исследовании приняли участие российские дети с подтвержденными неврологом и психиатром диагнозами «Общие расстройства психологического развития – Расстройства аутистического спектра» (РАС; F84) и «Специфические расстройства развития речи и языка – недифференцированная задержка психоречевого развития» (ЗППР; F80). Общее число детей составило 1117 человек, из них мальчиков и девочек с РАС – 258 (средний возраст 5 лет), с недифференцированной ЗППР – 239 (средний возраст 4 года), контрольная группа (контроль) – 620 детей (средний возраст 5 лет). Все дети были разделены на две возрастные категории: от 1,5 до 3 лет и от 4 до 13 лет. Контрольную группу составили дети из Москвы и Московской области, отнесенные к 1-й–2-й группам здоровья без психоневрологических отклонений (практически здоровые). Количественные характеристики групп сравнения и контроля приведены в табл. 1.

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами, установленными Хельсинкской декларацией (1964 г.) и ее поправками. Перед включением в исследование было получено добровольное информированное согласие родителей на участие детей в исследовании.

Для комплексной оценки были сданы и исследованы анализы волос детей. Образцы волос в количестве 0,05–0,1 г забирали с затылочной части головы с использованием ножниц из нержавеющей стали, предварительно обработанных эта-

нолом. Для анализа использовали только проксимальные части прядей, менее подверженные экзогенному загрязнению. Образцы волос до момента анализа хранили при 25 °С в бумажных конвертах. В лаборатории образцы волос подвергали предварительному промыванию в ацетоне и дистиллированной деионизированной воде (18 МОм-см) с последующим микроволновым разложением в присутствии азотной кислоты в системе Bergh of Speed Wave-4 DAP-40 (Bergh of Products + Instruments GmbH, 72800 Eningen, Германия) при частоте 2.46 ГГц и мощности 1450 Вт.

Анализ волос выполнялся с применением методики определения микроэлементов методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной аргонной плазмой (прибор NexION 300D, Perkin Elmer, США) в клинико-диагностической лаборатории ООО «Микронутриенты» (Москва) (Методические рекомендации. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России. 2003. С. 22).

Статистический анализ данных осуществляли с использованием программного обеспечения Statistica 12.0 (Statsoft, ОК, США). Достоверность погрупповых различий оценивали с использованием непараметрического *U*-критерия Манна–Уитни (Mann-Whitney *U*-test) для данных, характеризующихся отличным от нормального распределениями.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ и сравнение содержания эссенциальных элементов в волосах мальчиков и девочек от 1,5 до 3 лет и от 4 до 13 лет с диагнозами F84 и F80. В табл. 2–5 наглядно продемонстрирован результат расчета медианы и референтных интервалов, а также достоверность различий (*p*-value) между группами заболевших и контроля. Полужирным шрифтом выделены значения, параметр *p* которых меньше 0,05, а курсивом – значения, параметр *p* которых лежит в интервале 0,05–0,1 на уровне статистической тенденции. Во всех таблицах данные округлены в допустимых пределах.

Таблица 1. Число пациентов, принявших участие в исследовании

Группа	Девочки		Мальчики	
	от 1,5 до 3 лет	от 4 до 13 лет	от 1,5 до 3 лет	от 4 до 13 лет
РАС	39 (19,5%)	78 (26,1%)	51 (20,5%)	90 (24,5%)
ЗППР	60 (29,8%)	59 (19,7%)	62 (24,9%)	58 (15,8%)
Контроль	102 (50,7%)	162 (54,2%)	136 (54,6%)	220 (59,7%)
Всего	201	299	249	368

Таблица 2. Содержание эссенциальных микроэлементов (мг/кг волос) в волосах мальчиков с диагнозом РАС и ЗППР в возрастной категории от 1,5 до 3 лет

Элемент	РАС, медиана (референтный интервал) n=51	p-value (РАС-контроль) n=136	ЗППР, медиана (референтный интервал) n=62	p-value (ЗППР-контроль) n=136	Контроль, медиана (референтный интервал) n=136
Co	0,0088 (0,0067–0,0179)	0,2656	0,0083 (0,0048–0,016)	0,0070	0,0098 (0,0072–0,0155)
Cr	0,21 (0,13–0,45)	0,3493	0,17 (0,078–0,366)	0,0008	0,22 (0,16–0,53)
Cu	10 (11–13)	0,8782	9,7 (8–13,6)	0,1514	10 (9,8–17,3)
Fe	15 (13–18)	0,2822	17 (9,7–26,4)	0,4827	17 (13–24)
I	0,43 (0,35–1,5)	0,0000	0,45 (0,4–2,23)	0,0000	1,04 (0,63–3,24)
Mn	0,22 (0,16–0,73)	0,0043	0,24 (0,16–0,53)	0,0431	0,31 (0,25–0,72)
Se	0,44 (0,3–0,64)	0,7605	0,41 (0,35–0,46)	0,0199	0,45 (0,31–0,54)
Zn	89 (38–164)	0,4419	99 (62–166)	0,9669	93 (74–158)

Таблица 3. Содержание эссенциальных микроэлементов (мг/кг волос) в волосах девочек с диагнозом РАС и ЗППР в возрастной категории от 1,5 до 3 лет

Элемент	РАС, медиана (референтный интервал) n=39	p-value, (РАС-контроль) n=102	ЗППР, медиана (референтный интервал) n=60	p-value, (ЗППР-контроль) n=102	Контроль, медиана (референтный интервал) n=102
Co	0,0074 (0,0048–0,0449)	0,0013	0,0074 (0,0063–0,0236)	0,0008	0,0109 (0,0084–0,0201)
Cr	0,13 (0,088–0,308)	0,0004	0,17 (0,082–0,3)	0,0181	0,2 (0,11–0,46)
Cu	9,2 (9,2–21,6)	0,0007	10 (9,2–19,5)	0,0181	11,2 (11–20)
Fe	12 (9,1–24,3)	0,0048	16 (12–27)	0,2708	17 (14–28)
I	0,38 (0,18–0,87)	0,0000	0,42 (0,24–0,73)	0,0000	0,81 (0,58–1,99)
Mn	0,19 (0,12–0,56)	0,0003	0,21 (0,14–0,56)	0,0001	0,35 (0,25–0,66)
Se	0,42 (0,22–0,44)	0,0734	0,43 (0,26–0,47)	0,1438	0,45 (0,3–0,59)
Zn	83 (45–156)	0,0597	63 (41–107)	0,0000	101 (75–159)

Таблица 4. Содержание эссенциальных микроэлементов (мг/кг волос) в волосах мальчиков с диагнозом РАС и ЗППР в возрастной категории от 4 до 13 лет

Элемент	РАС, медиана (референтный интервал) n=90	p-value (РАС-контроль) n=220	ЗППР, медиана (референтный интервал) n=58	p-value (ЗППР-контроль) n=220	Контроль, медиана (референтный интервал) n=220
Co	0,0075 (0,0049–0,0154)	0,0000	0,0088 (0,0063–0,0432)	0,0156	0,0099 (0,0077–0,019)
Cr	0,16 (0,08–0,31)	0,0005	0,31 (0,22–0,35)	0,0128	0,19 (0,13–0,48)
Cu	9,6 (10–13,5)	0,0000	11 (10–27,2)	0,0289	11,5 (11–20)
Fe	14 (10–27)	0,0865	12 (10–20)	0,0093	15 (11–24)
I	0,4 (0,29–0,97)	0,0115	0,56 (0,32–3,16)	0,6504	0,44 (0,32–1,76)
Mn	0,24 (0,17–0,66)	0,0008	0,22 (0,13–0,34)	0,0001	0,31 (0,25–0,52)
Se	0,43 (0,33–0,46)	0,2985	0,35 (0,19–0,68)	0,0044	0,43 (0,31–0,49)
Zn	126 (91–144)	0,1138	143 (83–158)	0,7181	148 (98–54)

Таблица 5. Содержание эссенциальных элементов (мг/кг волос) в волосах девочек с диагнозом РАС и ЗППР в возрастной категории от 4 до 13 лет

Элемент	РАС, медиана (референтный интервал) <i>n</i> =78	<i>p</i> -value (РАС-контроль) <i>n</i> =162	ЗППР, медиана (референтный интервал) <i>n</i> =59	<i>p</i> -value (ЗППР-контроль) <i>n</i> =162	Контроль, медиана (референтный интервал) <i>n</i> =162
Co	0,007 (0,0075–0,051)	0,0000	0,0081 (0,0067–0,0257)	0,0084	0,0108 (0,0093–0,0468)
Cr	0,15 (0,18–0,39)	0,0041	0,11 (0,05–0,232)	0,0000	0,22 (0,12–0,39)
Cu	10 (12–15)	0,0000	11 (9,4–15,6)	0,0006	13 (12–24)
Fe	13 (13–29)	0,0127	16 (12–27)	0,7854	16 (11–27)
I	0,49 (0,43–3,5)	0,7866	0,23 (0,1–0,556)	0,0000	0,46 (0,32–1,89)
Mn	0,24 (0,23–0,95)	0,0472	0,21 (0,18–0,74)	0,0250	0,29 (0,23–0,67)
Se	0,38 (0,42–0,54)	0,0175	0,44 (0,38–0,56)	0,3860	0,43 (0,32–0,59)
Zn	117 (91–137)	0,0041	136 (56–151)	0,2581	150 (84–189)

У младших мальчиков 1,5–3 лет с РАС для эссенциальных микроэлементов йод и марганец характерно достоверное снижение уровня элементов по сравнению с контрольной группой на 58 и 26% соответственно (табл. 2).

У младших мальчиков с ЗППР отмечалось достоверное снижение уровня эссенциальных микроэлементов кобальта (на 16%), хрома (на 26%), йода (на 57%), марганца (на 20%) и селена (на 9%) по сравнению с контролем (табл. 2).

У младших девочек с РАС картина несколько иная – преобладало большее количество эссенциальных микроэлементов с достоверными отличиями. Отмечалось достоверное снижение содержания в волосах йода (на 52%), марганца – (на 44%), хрома – (на 36%), кобальта (на 32%), железа (на 31%), меди (на 17%) по сравнению с контрольной группой (табл. 3). В группе младших девочек с ЗППР уровни эссенциальных микроэлементов в волосах оказались достоверно снижены по сравнению с контролем у йода (на 48%), марганца (на 38%), цинка (на 37%), кобальта (на 32%), хрома (на 15%) и меди (на 9%) (табл. 3).

У старших мальчиков (4–13 лет) с РАС достоверное понижение уровня в волосах по сравнению с контролем выявлено для кобальта (на 24%), хрома (на 18%), меди (на 16%), йода (на 8%) и марганца (на 12%). У железа значение достоверности лежит на уровне статистической тенденции (табл. 4). В группе старших мальчиков с ЗППР выявлено достоверное снижение в волосах уровня марганца (на 26%), железа (на 19%), селена (на 19%), кобальта (на 10%), меди

(на 7%). У хрома, напротив, отмечено достоверное повышение уровня (на 61%) по сравнению с контролем (табл. 4).

У старших девочек (4–13 лет) с РАС выявлено достоверное снижение содержания в волосах таких эссенциальных микроэлементов, как кобальт (на 35%), хром (на 35%), цинк (на 22%), марганец (на 17%), медь (на 16%), железо (на 15%), селен (на 10%) по сравнению с контрольной группой (табл. 5). В группе девочек с ЗППР выявлено достоверное снижение хрома (на 50%), йода (на 50%), марганца (на 27%), кобальта (на 25%) и меди (на 15%) по сравнению с контрольной группой (табл. 5).

Как у мальчиков, так и у девочек с РАС и ЗППР просматриваются значимые дисбалансы эссенциальных микроэлементов в волосах.

При сравнении групп РАС и ЗППР общим оказалось достоверное понижение уровня I в волосах (на 52–58%) по сравнению с контролем преимущественно в младшей возрастной группе, как у мальчиков, так и у девочек. Снижение уровня йода не является специфичным ни для детей с РАС, ни для детей с ЗППР, но может служить отражением недостаточной экскреции данного элемента и свидетельствует о йододефиците (Горбачев, Скальный, 2015). Низкий уровень йода может являться субстратом для нарушения развития головного мозга у детей с РАС и ЗППР. Исследования сообщали о частой встречаемости йододефицитных состояний среди детей с РАС (Hamza et al., 2013). При этом была показана взаимосвязь между выраженностью йодо-

дефицита и тяжестью аутизма (Włazewicz et al., 2016). Йододефицитные состояния связаны с нарушением процессов миелинизации в ЦНС, задержкой развития, умственной отсталостью. При этом недостаток йода является абсолютно предотвратимой причиной повреждения головного мозга (Angermaur, Clar, 2018).

Для мальчиков и девочек всех возрастов с РАС и ЗППР также выявлено достоверное снижение уровня марганца (на 12–44%) по сравнению с контрольной группой.

Марганец, являясь эссенциальным элементом, длительное время известен и как нейротоксикант, способный нарушать развитие нервной системы при избыточном поступлении в организм (Peres et al., 2016).

Все больше данных говорят о том, что длительное избыточное воздействие марганца приводит к когнитивным и интеллектуальным нарушениям и особенностям личностно-социального взаимодействия у детей (Yu et al., 2016; García-Chimalporosa et al., 2019). Известно, что избыток марганца может запускать процессы окислительного стресса в головном мозге, способствуя реализации нейродегенеративного процесса (Chen et al., 2016). Уровень марганца в волосах является отражением длительного воздействия данного элемента на организм (Eastman et al., 2013). Обнаруженный низкий уровень марганца в волосах может свидетельствовать о нарушении обмена данного элемента в организме, в частности, о накоплении его в головном мозге, снижении его экскреции и нейротоксическом воздействии.

Достоверное снижение уровня и других эссенциальных микроэлементов – кобальта, хрома, меди отмечалось у девочек и в младшей, и в старшей возрастной группе с РАС и ЗППР (на 25–35, 15–50 и 9–17% соответственно). У мальчиков с РАС достоверное снижение уровня кобальта, хрома, меди (на 24, 18 и 16% соответственно) выявлено только в старшей возрастной группе.

Выявленное снижение эссенциальных микроэлементов кобальта, хрома, меди ранее было ассоциировано разными исследователями с нейродегенеративными заболеваниями, РАС, эпилепсией (Al-Ayadhi, 2005; Ahuja et al., 2015).

Отметим, что с возрастом у мальчиков с РАС снижение уровня йода в волосах практически нивелировалось, уступая место снижению уровня кобальта. Достоверное снижение уровня

кобальта у старших мальчиков с РАС на фоне нормализации уровня йода в волосах может отражать особенности обмена элементов в разном возрасте и антагонистические взаимодействия между данными элементами. Так, снижение содержания йода у мальчиков младшего возраста может быть связано с ускоренной тратой элемента на обеспечение развития нервной системы. В то время как с возрастом, напротив, потребность организма в кобальте у мальчиков возрастает, поскольку кобальт начинает активно расходоваться на процессы роста. В свою очередь, недостаток кобальта в организме отрицательно влияет на параметры физического развития (Детков и др., 2013; Святова и др., 2015). Кроме того, кобальт участвует в синтезе аминокислот и некоторых белков для создания миелиновой оболочки в нервных клетках, входит в состав витамина В₁₂, обеспечивая функционирование нервной системы (Czarnek et al., 2015).

Интересно, что для девочек с РАС и ЗППР выявлено достоверное снижение уровня меди в волосах во всех возрастных группах (на 16–17 и на 9–15% соответственно), в то время как у мальчиков только старшая возрастная группа с РАС и ЗППР характеризовалась достоверным снижением уровня меди в волосах (на 7–16%).

Полученные данные отражают гендерные и возрастные различия в обмене меди при РАС и ЗППР. Снижение уровня меди у девочек, вероятно, связано с особенностями их гормонального статуса и более ранним наступлением полового созревания. Ранее сообщалось о влиянии меди на концентрацию половых гормонов. В частности, медь обладает ксеноэстрогенными свойствами (Darbre, 2006). Была показана отрицательная связь между концентрацией меди в моче и уровнем тестостерона у девочек (Ashrap et al., 2019).

Достоверное снижение уровня железа в волосах (на 15–31%) по сравнению с контролем было характерно для девочек с РАС всех возрастов, но не для мальчиков. Вероятно, нарушение обмена железа в данном случае связано со сниженным уровнем меди, поскольку медь принимает участие в обмене железа (Oberleas et al., 2008). В частности, в литературе описывались случаи медьзависимой анемии (Spain et al., 2009). Исследования свидетельствуют о том, что дети с РАС находятся в группе риска по развитию железодефицитных состояний, способствующих отставанию в психомоторном и интеллектуальном развитии (Hergüner et al., 2012).

Помимо снижения уровня меди и железа, у младших девочек с РАС отмечается статистическая тенденция к понижению цинка, у девочек старшего возраста с РАС выявлено достоверное снижение уровня цинка в волосах (на 22%), а у младших девочек с ЗППР цинк оказался достоверно снижен (на 37%) по сравнению с контролем. У мальчиков достоверных отличий по уровню цинка не выявлено.

Снижение уровня меди, цинка, железа в волосах девочек с РАС может отражать особенности гомеостаза при данной патологии. Поскольку медь, цинк, железо проявляют конкурентные свойства по отношению друг к другу за связывание с белками-переносчиками (Skalnaya, Skalny, 2018), требуется уточнение содержания данных биоэлементов в других биосредах (кровь, моча).

Полученные данные о снижении уровней йода, хрома, кобальта, железа, меди согласуются с работами других исследователей (Al-Ayhdi, 2005; Saghazadeh et al., 2017; Skalny et al., 2017; Горбачев, Луговая, 2019). Кроме того, Тиньков и соавт. показали достоверную взаимосвязь между содержанием меди и кобальта в волосах и наличием задержки речевого развития (Тиньков и др., 2018).

Мальчики младшей и старшей возрастной группы с ЗППР имели достоверное снижение уровня селена (на 9 и 19% соответственно) по сравнению с контролем, в то время как у мальчиков с РАС не выявлено достоверных отличий по уровню селена в волосах. У младших девочек с РАС снижение содержания селена лежит на уровне статистической тенденции, а у старших девочек отмечалось достоверное снижение уровня селена (на 11%) по сравнению с контролем. При этом у девочек с ЗППР не выявлено достоверных отличий по уровню селена в волосах. Снижение уровня Se может отражать недостаточную активность антиоксидантных систем, ответственных за детоксикацию (Skalnaya, Skalny, 2018).

Обращает на себя внимание и тот факт, что девочки с РАС всех возрастов имели больше отклонений по эссенциальным элементам, чем мальчики с РАС. Вероятно, в этиопатогенезе девочек с РАС превалирует нарушение обмена

элементов, в том числе существенную роль оказывают и антагонистические взаимодействия между элементами. Возможно, такие отличия обусловлены более ранней гормональной перестройкой у девочек по сравнению с мальчиками. Требуется дальнейшее изучение элементного статуса в привязке к клинической картине в разном возрасте и уровню микроэлементов в других биосубстратах (кровь, моча).

ВЫВОДЫ

Результаты исследования показали, что снижение уровня йода не является специфичным ни для детей с РАС, ни для детей с ЗППР. Несмотря на обилие научных данных о влиянии йода на интеллектуальное развитие детей, в том числе при РАС, влияние йододефицита на когнитивное здоровье явно недооценено. Независимо от пола, возраста и нозологии оказался достоверно снижен в волосах во всех сравниваемых группах мальчиков и девочек также марганец, что может являться следствием нарушения экскреции данного элемента и опосредовать Mn-индуцированную нейротоксичность.

Гендерные и возрастные отличия были связаны с уровнями кобальта, меди, железа, цинка в волосах. Так, для старших мальчиков с РАС было характерно достоверное снижение уровня кобальта в волосах на фоне нормализации уровня йода. Для девочек с РАС и ЗППР отмечено снижение уровня меди в волосах во всех возрастных группах, что может отражать особенности их гормонального статуса. Снижение уровня железа было характерно для девочек с РАС всех возрастов, но не для мальчиков, что согласуется с недостатком меди в волосах девочек.

Выявленные половые, возрастные и нозологические отличия обмена эссенциальных элементов требуют дальнейшего изучения. Оценка соотношений позволит лучше проанализировать выявленные ранее отклонения в переложении на антагонистические взаимодействия, а привязка элементного статуса к клиническим проявлениям и определению уровня микроэлементов в других биосубстратах (кровь, моча) позволят лучше проследить возможный этиопатогенез данных расстройств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Горбачев А.Л., Луговая Е.А. Особенности элементного статуса детей с расстройством аутистического спектра. Микроэлементы в медицине. 2019; 20(3):20–30.
[Gorbachev A.L., Lugovaya E.A. Osobennosti elementnogo statusa detey s rasstroystvom autisticheskogo spektra. Mikroelementy v meditsine. 2019; 20(3):20–30 (in Russ.)]

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

[Gorbachev A.L., Skal'nyy A.V. Soderzhanie yoda v volosakh kak pokazatel' yodnogo statusa na individual'nom i populyatsionnom urovnyakh. *Mikroelementy v meditsine*. 2015; 16(4):41–44 (in Russ.)]

Детков В.Ю., Скальный А.В., Карганов М.Ю., Черепов А.Б., Медведева Ю.С., Глазов М.Ю., Исанкина Л.Н. Дефицит кобальта у детей с низким уровнем функциональных резервов. *Технологии живых систем*. 2013; 10(7): 22–28.

[Detkov V.Yu., Skal'nyy A.V., Karganov M.Yu., Cherepov A.B., Medvedeva Yu.S., Glazov M.Yu., Isankina L.N. Defitsit kobal'ta u detey s nizkim urovнем funktsional'nykh rezervov. *Tekhnologii zhivykh sistem*. 2013; 10(7): 22–28 (in Russ.)]

Методика определения микроэлементов в диагностируемых биосубстратах методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. Методические рекомендации. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003. 22 с.

[Metodika opredeleniya mikroelementov v diagnostiruyemykh biosubstratakh metodom mass-spektrometrii s induktivno-svyazannoy plazmoy. *Metodicheskiye rekomendatsii*. М.: Federal'nyytsentr Gossanepidanadzora Minzdrava Rossii, 2003. 22 s. (in Russ.)]

Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. СПб: Наука, 2008; 544 с.

[Oberlis D., Kharland B., Skal'nyy A. *Biologicheskayarol' makro- i mikroelementov u chelovekaizhivotnykh*. SPb: Nauka, 2008; 544 s. (in Russ.)]

Святова Н.В., Мифтахов С.Ф., Мифтахов Т.Ф., Сидорова М.Н. Морфофункциональные показатели детей на фоне содержания кобальта в организме. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 2. <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22034>.

[Svyatova N.V., Miftakhov S.F., Miftakhov T.F., Sidorova M.N. Morfofunktsional'nyye pokazateli detey na fone sodержaniya kobal'ta v organizme. *Sovremennyye problem nauki i obrazovaniya*. 2015; 2 (in Russ.). <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22034>.]

Симашкова Н.В., Макушкин Е.В. Расстройства аутистического спектра: диагностика, лечение, наблюдение. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2015. <https://psychiatr.ru/news/411>

[Simashkova N.V., Makushkin E.V. *Rasstroystva autisticheskogo spektra: diagnostika, lecheniye, nablyudeniye. Klinicheskiye rekomendatsii (protokollecheniya)*. 2015 (in Russ.). <https://psychiatr.ru/news/411>]

Тиньков А.А., Жегалова И.В., Ключник Т.П., Симашкова Н.В., Скальный А.В. Взаимосвязь уровней эссенциальных металлов и микроэлементов с клинической картиной расстройств аутического спектра. *Микроэлементы в медицине*. 2018. Т. 19. № 3. С. 9–17.

[Tin'kov A.A., Zhegalova I.V., Klyushnik T.P., Simashkova N.V., Skal'nyy A.V. *Vzaimosvyaz' urovney essentsial'nykh metallov i mikroelementov s klinicheskoy kartinoй rasstroystv auticheskogo spektra. Mikroelementy v meditsine*. 2018; 19(3):9–17 (in Russ.)]

Ahuja A., Dev K., Tanwar R.S., Selwal K.K., Tyagi P.K. Copper mediated 565 neurological disorder: visions into amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer and Menkes 566 disease. *J Trace Elem Med Biol*. 2015; 29: 11–23.

Al-Ayadhi L.Y. Heavy metals and trace elements in hair samples of autistic children in central Saudi Arabia. *Neurosciences (Riyadh)*. 2005; 10(3):213–218.

Angermayr L., Clar C. WITHDRAWN: Iodine supplementation for preventing iodine deficiency disorders in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 11(11):CD003819.

Ashrap P., Sánchez B.N., Téllez-Rojo M.M., Basu N., Tamayo-Ortiz M., Peterson K.E., Meeker J.D., Watkins D.J. In utero and peripubertal metals exposure in relation to reproductive hormones and sexual maturation and progression among girls in Mexico City. *Environ Res*. 2019; 177:108630.

Błażewicz A., Makarewicz A., Korona-Glowniak I., Dolliver W., Kocjan R. Iodine in autism spectrum disorders. *J Trace Elem Med Biol*. 2016; 34:32–37.

Cao J., Gao Z., Yan J., Li M., Su J., Xu J., Yan C.H. Evaluation of Trace Elements and Their Relationship with Growth and Development of Young Children. *Biol Trace Elem Res*. 2016; 171(2):270–274.

Chen P., Culbreth M., Aschner M. Exposure, epidemiology, and mechanism of the environmental toxicant manganese. *EnvironSciPollutResInt*. 2016; 23(14):13802–13810.

Czarnek K., Terpiłowska S., Siwicki A.K. Selected aspects of the action of cobalt ions in the human body. *Cent Eur J Immunol*. 2015; 40(2):236–242.

Darbre P.D. Metalloestrogens: an emerging class of inorganic xenoestrogens with potential to add to the oestrogenic burden of the human breast. *J Appl Toxicol*. 2006; 26: 191–197.

Eastman R.R., Jursa T.P., Benedetti C., Lucchini R.G., Smith D.R. Hair as a biomarker of environmental manganese exposure. *Environ Sci Technol*. 2013; 47(3): 1629–1637.

García-Chimalpopoca Z., Hernández-Bonilla D., Cortez-Lugo M., Escamilla-Núñez C., Schilman A., Riojas-Rodríguez H., Rodríguez-Dozal S., Montes S., Tristán-López L.A., Catalán-Vázquez M., Rios C. Verbal Memory and Learning in Schoolchildren Exposed to Manganese in Mexico. *Neurotox Res*. 2019; 36(4): 827–835.

Hamza R.T., Hewedi D.H., Sallam M.T. Iodine deficiency in Egyptian autistic children and their mothers: relation to disease severity. *Arch Med Res*. 2013; 44(7): 555–561.

Hergüner S., Keleşoğlu F.M., Tanıdır C., Cöpur M. Ferritin and iron levels in children with autistic disorder. *EurJPediatr.* 2012; 171(1):143–146.

Józefczuk J., Kasprzycka W., Czarnecki R., Graczyk A., Józefczuk P., Krzysztof M., Lampart U., Mrozowska-Ząbek E., Surdy W., Kwiatkowska-Graczyk R. Bioelements in hair of children with selected neurological disorders. *Acta Biochim Pol.* 2017; 64(2):279–285.

Lord C., Elsabbagh M., Baird G., Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet.* 2018; 392(10146):508–520; doi: 10.1016/S0140-6736(18)31129-2.

McLaughlin M.R. Speech and language delay in children. *Am Fam Physician.* 2011; 83(10):1183–1188.

Ni M., You Y., Chen J., Zhang L. Copper in depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Psychiatry Res.* 2018; 267:506–515.

Opazo C.M., Greenough M.A., Bush A.I. Copper: from neurotransmission to neuroproteostasis. *Front Aging Neurosci.* 2014; 6:143.

Peres T.V., Schettinger M.R., Chen P., Carvalho F., Avila D.S., Bowman A.B., Aschner M. Manganese-induced neurotoxicity: a review of its behavioral consequences and neuroprotective strategies. *BMC PharmacolToxicol.* 2016; 17(1):57.

Saghazadeh A., Ahangari N., Hendi K., Saleh F., Rezaei N. Status of essential elements in autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis. *Rev Neurosci.* 2017; 28(7):783–809.

Saghazadeh A., Ahangari N., Hendi K., Saleh F., Rezaei N. Status of essential elements in autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis. *Rev Neurosci.* 2017; 28(7):783–809.

Skalnaya M.G., Skalny A.V. Essential trace elements in human health: a physician's view. Tomsk: Publishing House of Tomsk State University; 2018: 224 p.

Skalny A.V., Simashkova N.V., Klyushnik T.P., Grabeklis A.R., Bjørklund G., Skalnaya M.G., Nikonorov A.A., Tinkov A.A. Hair toxic and essential trace elements in children with autism spectrum disorder. *Metab Brain Dis.* 2017; 32(1):195–202.

Skalny A.V., Simashkova N.V., Klyushnik T.P., Grabeklis A.R., Bjørklund G., Skalnaya M.G., Nikonorov A.A., Tinkov A.A. Analysis of Hair Trace Elements in Children with Autism Spectrum Disorders and Communication Disorders. *Biol Trace Elem Res.* 2017; 177(2):215–223.

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

Tinkov A.A., Mazaletskaya A.L., Ajsuvakova O.P., Bjørklund G., Huang P.T., Chernova L.N., Skalny A.A., Skalny A.V. ICP-MS Assessment of Hair Essential Trace Elements and Minerals in Russian Preschool and Primary School Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Biol Trace Elem Res.* 2019; doi: 10.1007/s12011-019-01947-5.

Yu X., Chen L., Wang C., Yang X., Gao Y., Tian Y. The role of cord blood BDNF in infant cognitive impairment induced by low-level prenatal manganese exposure: LW birth cohort, China. *Chemosphere.* 2016; 163:446–451.

ESSENTIAL TRACE ELEMENTS: POSSIBLE ROLE IN THE ETIOPATHOGENESIS OF AUTISM SPECTRUM DISORDER AND SPEECH DEVELOPMENT DELAY IN CHILDREN OF DIFFERENT AGES

L.N. Chernova

¹ First Sechenov Moscow State Medical University, 19 c1, Bolshaya Pirogovskaya Street, Moscow, 119146, Russia

ABSTRACT. An imbalance of trace elements plays a significant role in the etiopathogenesis of Autism Spectrum Disorder (ASD) and Speech Development Delay (SDD). The aim of the study was to analyze an essential trace elements content in the hair samples of children with ASD and SDD for better understanding age and gender related diversity. The study included 258 children with ASD and 239 children with SDD. Control group consisted of 620 healthy children of similar age. All children were divided into two age categories (1.5 to 3 years old and 4 to 13 years old). It was shown that girls with ASD had more deviations in hair essential trace elements levels than boys. Children with ASD and SDD (1.5 to 3 years old) had significantly decreased hair iodine level (by 48–58%, $p < 0.0001$). Low iodine level can be a significant indicator of mental and speech development delay. Normalization of hair iodine level in older boys with ASD accompanied by significant decrease in hair cobalt level (by 24%, $p = 0.0001$) may reflect age-related characteristics of iodine and cobalt metabolism. Low hair manganese level (by 12–44%, $p < 0.05$) was observed in all groups of children. It's possibly associated with decreased manganese excretion from the body and can provoke manganese-induced neurotoxicity. The decrease in copper levels in girls of different ages (by 9–17%, $p < 0.01$) is probably influenced by hormonal status and earlier onset of puberty.

KEYWORDS: trace elements, micronutrients, autism, neurodevelopmental disorders, etiopathogenesis, Speech Development Delay.