

Неврология, нейрохирургия и психиатрия

ID: 2013-11-1212-R-3055

Обзор

Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б.

Нейропатологические и иммунологические аспекты развития расстройств аутистического спектра

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии

Резюме

Этиология расстройств аутистического спектра чрезвычайно сложна, и в большинстве случаев основной патологический механизм остается неизвестным. Расстройства аутистического спектра – группа гетерогенных расстройств, диагностируемых главным образом клинически на основании довольно большого количества критериев. Многочисленные исследования последних десятилетий посвящены изучению структурных, функциональных, нейрохимических, иммунологических и генетических факторов в этиопатогенезе аутистических расстройств. Аутистические расстройства могут возникнуть в результате абнормального функционирования центральной нервной системы, так как большинство больных аутизмом имеют признаки мозговой дисфункции, и около половины из них имеют аномалии на электроэнцефалограмме. Существует немало нейровизуализационных доказательств дисфункции мозжечка, височной доли и ассоциативной коры у пациентов с аутистическими проявлениями. Аутоиммунность также может играть определенную роль в этиопатогенезе расстройств аутистического спектра, поскольку антитела к основному белку миеллина часто встречаются у детей с аутизмом, как и увеличение продукции эозинофилов и базофилов в ответ на IgE-опосредованные реакции. В целом, преобладает мнение, что аутистические расстройства представляют собой патофизиологические процессы, возникающие вследствие сочетанного негативного влияния различных экзогенных факторов на этапах раннего развития и генетической предрасположенности.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, нейровизуализация, нейропатологические исследования, иммунологические нарушения

Частота встречаемости в популяции составляет, по усредненным оценкам, 0,2% для аутизма и 0,6 - 0,7% для других заболеваний группы pervasive расстройств развития, что делает расстройства аутистического спектра одной из самых распространенных категорий расстройств в детском возрасте [1]. Аутистические расстройства встречаются примерно в четыре раза чаще у мальчиков, чем у девочек.

Нейровизуализационные и нейропатологические исследования

Исследование ЦНС при расстройствах аутистического спектра интенсифицировались вследствие возросшей доступности структурной и функциональной нейровизуализации и подробных гистопатологических исследований. Данные наиболее ранних нейровизуализационных исследований демонстрировали различные аномалии, в том числе расширение желудочков головного мозга, нарушения со стороны базальных ганглиев, а также различные корковые мальформации [2]. Неоднородность и неспецифичность этих наблюдений, как правило, дисквалифицировали их в качестве факторов, коррелирующих исключительно с аутистическими расстройствами. Хотя по-прежнему трудно интегрировать результаты различных нейровизуализационных исследований, новой концепцией является то, что при аутистических расстройствах дисфункции мозга возникают на нескольких уровнях, а именно на уровне ствола мозга, мозжечка, лимбической системы и ассоциативной коры [3].

Мозжечок

При исследовании размеров и морфологии мозжечка при расстройствах аутистического спектра были получены интересные результаты. С помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) Courchesne и соавт. [4] неоднократно выявлялась гипоплазия VI и VII долек червя мозжечка в группах лиц, страдающих аутизмом, хотя эти результаты не были подтверждены другими исследователями [5; 6; 7]. Дальнейший мета-анализ показал, однако, что одна подгруппа лиц, страдающих аутизмом, демонстрирует значительную гипоплазию мозжечка (87% больных), тогда как у остальных 13% пациентов, напротив, обнаруживается гиперплазия этой области [6; 8]. Хотя аномалии червя мозжечка являются довольно частыми и последовательными находками при аутистических расстройствах, эти изменения не являются патогномичными исключительно для данной категории заболеваний, поскольку гипоплазия долек червя мозжечка отмечается и при других нейрогенных синдромах, сопровождающихся либо не сопровождающихся аутистическим поведением [9].

При аутопсихических исследованиях мозга пациентов с аутистическими расстройствами не было выявлено значимых аномалий. Тем не менее, в исследованиях последних десятилетий отмечены изменения в размерах и плотности нейронов, а также количестве дендритных разветвлений в мозжечке и лимбических структурах у страдающих аутизмом пациентов [10; 11]. Наиболее достоверным представляется вывод о снижении плотности клеток Пуркинье и гранул в неocerebellуме [7]. При этом данная потеря клеток не связана с глиозом, что указывает на то, что предполагаемое повреждение должно происходить на ранней стадии эмбрионального развития. Мозжечковые аномалии при аутистических расстройствах носят прогрессирующий и зависящий от возраста характер. Vauman M.L., Kemper T.L. [12] при проведении аутопсихических исследований отметили возрастные аномалии размеров нейронов в ядрах мозжечка и ствола мозга у страдающих аутизмом детей. Авторы предположили, что ранняя потеря клеток Пуркинье в мозжечке может привести к сохранению клеточной схемы, характерной для плода (крупные клетки) в областях оливы и ядер мозжечка у пациентов младшего возраста. У детей более старшего возраста, страдающих аутизмом, эта схема будет постепенно изменяться, однако без замены взрослым нейронным паттерном, что приводит к уменьшению размеров и количества клеток. В исследованиях Hashimoto T. и соавт. [13] также была отмечена корреляция между площадью червя и возрастом у

пациентов с аутистическими расстройствами в отличие от контрольной группы, что указывает на абнормальную картину роста червя мозжечка при аутистических расстройствах.

Существенные факты свидетельствуют в пользу участия мозжечка в развитии первичных симптомов раннего детского аутизма. В исследованиях на животных и человеке выявлено, что мозжечок, а точнее червь мозжечка, участвует в формировании и регуляции процессов аффективного ответа, мотивации, социального взаимодействия, обучения, а также в обработке и модуляции сенсорных и моторных стимулов [14]. Нейроанатомическое сравнение монозиготных близнецов, дискордантных исключительно по аутизму, показало заметное уменьшение объема хвостатого и миндалевидного ядер и гиппокампа наряду с гипоплазией VI и VII долек червя мозжечка у близнецов с наиболее выраженными аутистическими проявлениями по сравнению с их братьями [15]. Наконец, нейрофизиологические исследования показали, что аномалии мозжечка связаны с нарушениями процессов быстрого переключения внимания [16]. Позитронно-эмиссионные томографические исследования при расстройствах аутистического спектра также показали недостаточность скоординированного взаимодействия корковых и подкорковых систем, определяющих направленное внимание [17]. Поскольку координация процессов внимания играет важную роль в приобретении коммуникативных навыков [18], дисфункцией в этих системах могут быть объяснены глубокие нарушения в сфере социализации при аутистических расстройствах.

Височные доли мозга

Исследования на приматах показали, что повреждение в области височных долей мозга в младенчестве приводит к стойким социально-коммуникативным, эмоциональным нарушениям и селективному дефициту в сферах обучения и памяти, аналогичным тем, которые наблюдаются при аутистических расстройствах. Признаки аутистического поведения были зарегистрированы также у людей с поражением в области височных долей мозга [19; 20], в том числе фокальными аномалиями височной доли у пациентов с туберозным склерозом [21]. Другой линией доказательств причастности дисфункции височных долей к развитию аутистических проявлений является довольно высокая частота встречаемости височной эпилепсии, а также обнаружение расширения височных долей у аутичных пациентов [35]. Многочисленные исследования [19; 22; 23; 24] демонстрировали, что поражение медиальных отделов височных долей, а точнее миндалины, может быть причиной аутизма. Согласно этой модели, точное расположение и размер поражения определяют характер и тяжесть симптомов.

Ассоциативная кора

Считается, что аутистические проявления не могут быть полностью объяснены локализованными поражениями подкорковых структур, так как некоторые страдающие при аутистических расстройствах сферы психической деятельности, такие как социальные взаимодействия и сложные рассуждения, регулируются высшими корковыми функциями. В отличие от других психических расстройств, которые по данным аутопсических исследований часто сопровождаются атрофией мозга, при аутизме только у 25 % обследованных отмечалось увеличение окружности головы. Этот маркер, по-видимому, характерен для аутизма, так как это увеличение не отмечается при умственной отсталости или специфических нарушениях языка и речи [25]. Мегацефалия, как правило, вызвана утолщением коры головного мозга, а МРТ-исследования с анализом размеров различных корковых областей позволили прийти к выводу, что при аутистических расстройствах проявляется специфическое детерминированное полем расширение кортикальных областей, что приводит к увеличению размеров мозга у пациентов мужского пола с аутистическими расстройствами [26]. МРТ-исследования также показали высокую частоту пороков развития извилин мозга при расстройствах аутистического спектра в сравнении с контрольной группой [27]. Предполагается, что эти пороки развития при отсутствии глиоза являются результатом дефекта миграции нейронов в течение первых 6 месяцев развития плода. Однако они не являются специфическими исключительно для аутистических расстройств, поскольку регистрируются также при других нарушениях развития. Стоит отметить, что подобные аномалии миграции наблюдаются при шизофрении, и это позволяет предположить, что структурные аномалии мозга могут лежать в основе нескольких психических заболеваний [28]. Действительно, некоторые из проявлений шизофрении тесно связаны с аутистическими симптомами (нарушение восприятия собственного «Я», социальная отгороженность и эмоциональная отстраненность, формальные расстройства мышления, в том числе экосимптомы и стереотипии). Кроме того, ранее аутизм рассматривался некоторыми авторами как форма детской шизофрении.

В ряде исследований имеются указания на то, что при расстройствах аутистического спектра нарушения, существующие в лобной коре, не влияют на функциональную связь между лобной и теменной ассоциативной корой [2; 29]. Исследование с использованием магнитно-резонансной спектроскопии представило доказательства нарушения метаболизма фосфора и повышенный распад мембран нейронов в лобной доле страдающих аутизмом пациентов [30]. Это исследование также выявило повышение концентрации продуктов распада мембран в группе страдающих аутизмом по сравнению с психически здоровыми. Эти данные согласуются с анатомически наблюдаемым уменьшением дендритных разветвлений [30; 31]. Кроме того, отмечены сходные черты поведения пациентов с аутистическими расстройствами и приобретенными поражениями лобных долей мозга [2]. Процессы, протекающие в лобных долях и необходимые для формирования когнитивных представлений второго порядка, а также другие когнитивные процессы более высшего уровня, значительно нарушены при расстройствах аутистического спектра [30]. Однако заключения о нарушениях с лобно-долевой локализацией при аутистических расстройствах относительно редки, что позволяет предполагать, что данные находки являются временными аномалиями постнатального развития.

В одном из исследований изучался региональный мозговой кровоток (CBF) в рандомизированных по полу и возрасту группах страдающих аутистическими расстройствами и психически здоровых детей от 3 до 4 и от 6 до 7 лет. При первом исследовании в контрольной группе был зарегистрирован соответствующий возрасту уровень созревания фронтальной коры, в то время как дети с аутистическими проявлениями имели более низкие значения CBF в лобной коре. Однако при повторном исследовании через три года показатели CBF у детей с расстройствами аутистического спектра не отличались от значений, зарегистрированных у здоровых детей того же возраста [30]. Данные, полученные при функциональных исследованиях у здоровых добровольцев при выполнении ими конкретных тестовых заданий, также предоставили возможность заглянуть вглубь нейронных субстратов при аутистических расстройствах [32]. Полученные результаты указывают на конкретную модель активации, связанную с атрибутами нормального психического состояния (которые в значительной степени затронуты при аутистических расстройствах), в том числе левой верхней

височной извилины и задней поясной коры. Они, вероятно, отражают области, которые имеют аномальную структурную или функциональную организацию при расстройствах аутистического спектра, и являются перстективными областями для будущих исследований.

Иммунологические аспекты

Принимая во внимание высокую частоту аутоиммунных заболеваний или нарушений иммунной системы у пациентов с расстройствами аутистического спектра, иммунологические патологии были предложены в качестве возможных механизмов, лежащих в основе аутистических проявлений. При исследовании иммунного профиля аутичных детей было выявлено многочисленные аномалии клеточно-опосредованного иммунитета, в том числе аномальная активация Т-клеток [33], снижение относительного количества лимфоцитов-хелперов, и низкое соотношение хелперов/супрессоров [34]. Эти два последних критерия обратно коррелирует с тяжестью симптомов аутизма. Аутичные дети также демонстрируют повышение уровня экскреции нативного неоптерина, маркера клеточной активации иммунитета [35; 36] и аномально повышенный уровень α -интерферона в плазме, которые могут повлиять на рост, активацию и пролиферацию клеток [37]. Интересен тот факт, что отсутствие интереса к окружающему, напоминающее симптомы аутизма, наблюдалось у больных раком детей, получавших терапию интерфероном [38]. Кроме того, антитела к основному белку миелина, которые часто встречаются у детей с аутистическими расстройствами, могут быть вовлечены в процесс абнормальной миелинизации и приводить к развитию аутистических проявлений [39]. В одном из исследований сообщалось, что у аутичных субъектов и их родственников первой степени родства обнаруживаются антитела к белкам нейрофиламентов, и что назначение иммуномодуляторов привело к улучшению состояния у 6 из 8 пациентов [40].

Аутоиммунные заболевания также часто вызываются микроорганизмами, и считается, что иммунный ответ на антигены мозга в результате пре- и послеродовые вирусных инфекций играет важную роль в развитии аутичного фенотипа [41]. Поскольку пациенты с расстройствами аутистического спектра имеют повышенную частоту встречаемости нулевой аллели для C4-связывающего белка комплемента (C4bp) [33], частичный дефицит комплемента может привести к длительной иммунной стимуляции, и, в конечном итоге, вызывать аутоиммунные реакции.

Аллергические реакции также могут играть определенную роль в развитии симптома аутизма. По данным некоторых исследований, аутичных дети демонстрируют повышение продукции эозинофилов и базофилов в ответ на IgE-опосредованные реакции, которые могут объяснить высокую распространенность аллергических заболеваний среди страдающих аутистическими расстройствами детей [42; 43]. В ряде работ имеются указания на то, что пищевая аллергия и токсичность пищевых пептидов, влияющих на ЦНС, может быть вовлечена в патофизиологические процессы, приводящие к развитию аутистических проявлений. Исследования показали, что реактивность антител к определенным компонентам пищевых продуктов у пациентов с аутизмом выше, чем у нормальных детей, и устранение этих продуктов из рациона детей с расстройствами аутистического спектра привело к значительному уменьшению выраженности у них поведенческих расстройств [44].

Хотя значение этих иммунологических нарушений в развитии аутистических расстройств окончательно не определено, можно предположить в большой долей вероятности, что некоторые проявления нарушенной иммунной реакции могут способствовать возникновению расстройств данной категории. Проведение дальнейших масштабных исследований необходимо для понимания природы взаимодействия между иммунной и нейробиологической системами при аутистических расстройствах и разработки стратегии лечения с учетом измененной иммунной функции у лиц расстройствами аутистического спектра.

Заключение

Расстройства аутистического спектра представляют собой нарушения развития, связанные с изменениями организации ЦНС. Данные нейрпатологических и эпидемиологических исследований показывают, что аутистические расстройства лучше всего рассматривать как полиэтиологичный комплекс поведенческих проявлений нарушения различных функции мозга. Несмотря на ограниченные знания об этиологии расстройств аутистического спектра, можно предположить, что патофизиологические процессы инициируются взаимодействием значительно варьирующих патологических факторов на этапе раннего развития и общей генетической предрасположенности. Довольно сходный причинный механизм был предложен для объяснения этиологии шизофрении [28]. Общая предрасположенность к развитию психоневрологических расстройств может охватывать различные диагнозы и вызывать определенные фенотипические проявления при поражении в определенном месте и в определенный период развития ЦНС. Эпидемиологическая связь между аутизмом и талидомидной эмбриопатией [45], а также отчетливая нейрпатологическая картина потери мозжечковых клеток при отсутствии глиоза [8] подтверждают, что определяющим фактором нарушения развития является поражение ЦНС, происходящее на ранних сроках беременности. На основе нейроанатомических данных о мозжечковых аномалиях, некоторые исследователи предположили, что именно пятая неделя беременности является периодом повышенной уязвимости [46].

Хотя некоторые результаты могут быть интегрированы в когерентные модели, клиническая и этиопатогенетическая неоднородность остается одним из центральных элементов расстройств аутистического спектра. Диагноз аутистического расстройства является и всегда был довольно субъективным и зависит от наличия определенного числа критериев из большого набора. Ни одно проявление не является патогномичным исключительно для данной категории расстройств, поскольку некоторые симптомы проявляются и при других психических расстройствах, таких как умственная отсталость, дисплазии развития, обсессивно-компульсивные расстройства и специфические расстройства развития учебных навыков. Дальнейшие исследования должны быть направлены на выявление максимально однородных групп с целью получения более убедительных результатов. Тем не менее, может оказаться трудно определить границы между различными аутистическими расстройствами, поскольку они определяются методами нейropsychологического тестирования, степенью генетической предрасположенности, наличием конкретной патологии головного мозга или другими более или менее искусственными критериями. Определению эффективных стратегий профилактики и лечения расстройств аутистического спектра препятствуют существенные различия аутистических проявлений. Хочется верить, что дальнейшие исследования приведут к выявлению более определенных нейронных субстратов и генетических детерминант, которые позволят объяснить неоднородность аутистических проявлений внутри группы первазивных расстройств развития и, таким образом, если не излечить, то хотя бы облегчить эти тяжелые пожизненные расстройства.

Литература

1. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. // *Pediatr. Res.* - 2009. - 65:591 – P. 598.
2. Bailey A. The biology of autism. // *Psychol. Med.* – 1993. - 23(1). – P. 7-11.
3. Petit E., Hérault J., Martineau J., Perrot A., Barthélémy C., Hameury L., et al. Association study with two markers of a human homeogene in autism. // *J. Med. Genet.* – 1995. - 32(4). – P. 269-74.
4. Courchesne E., Yeung-Courchesne R., Press G.A., Hesselink J.R., Jernigan T.L. Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. // *N. Eng. J. Med.* – 1988. – 318. – P. 1349-1354.
5. Garber H.J., Ritvo E.R. Magnetic resonance imaging of the posterior fossa in autistic adults. // *Am. J. Psychiatry.* – 1992. -149. – P. 245-247.
6. Holttun J.R., Minshew N.J., Sanders R.S., Phillips N.E. Magnetic resonance imaging of the posterior fossa in autism. // *Biol. Psychiatry.* – 1992. – 32. – P. 1091-1101.
7. Piven J., Nehme E., Simon J., Barta P., Pearlson G., Folstein S.E. Magnetic resonance imaging in autism: measurement of the cerebellum, pons and fourth ventricle. // *Biol. Psychiatry.* – 1992. – 31. P. 491-504.
8. Courchesne E., Saitoh O., Townsend J.P., Yeung-Courchesne R., Press G.A., Lincoln A.J., et al. Cerebellar hypoplasia and hyperplasia in infantile autism. // *Lancet.* – 1994. - 343(8888). – P. 63-64.
9. Schaefer G.B., Thompson J.N.Jr., Bodensteiner J.B., McConnel J.M., Kimberling W.J., Gay C.T., et al. Hypoplasia of the cerebellar vermis in neurogenetic syndromes. // *Ann. Neurol.* – 1996. – 39. – P. 382-385.
10. Bauman M.L., Courchesne E., Denckla M.B., Folstein S.E., James L.S., Minshew N.J., et al. An update on autism: a developmental disorder – introduction. // *Pediatrics.* – 1991. - 87(5 Pt 2): v-vi.
11. Raymond G.V., Bauman M.L., Kemper T.L. Hippocampus in autism — a Golgi analysis. // *Acta Neuropathol. (Berl).* – 1996. - 91(1). – P. 117-119.
12. Bauman M.L., Kemper T.L. Abnormal cerebellar circuitry in autism? // *Neurology.* – 1989. - 39(Suppl 1). - 186.
13. Hashimoto T., Tayama M., Miyazaki M., Murakawa K., Shimakawa S., Yoneda Y., Kuroda Y. Brainstem involvement in high functioning autistic children. // *Acta Neurol. Scand.* – 1993. - 88(2). - 123-128.
14. Schmahmann J.D., Sherman J.C. The cerebellar cognitive affective syndrome. // *Brain.* – 1998. - 121(4). – P. 561-579.
15. Kates W.R., Mostofsky S.H., Zimmerman A.W., Mazzocco M.M., Landa R., Warsofsky I.S., et al. Neuroanatomical and neurocognitive differences in a pair of monozygous twins discordant for strictly defined autism. // *Ann. Neurol.* – 1998. - 43(6). – P. 782-791.
16. Courchesne E., Townsend J., Akshoomoff N.A., Saitoh O., Yeung-Courchesne R., Lincoln A.J., et al. Impairment in shifting attention in autistic and cerebellar patients. // *Behav. Neurosci.* – 1994. - 108(5). –P. 848-865.
17. Courchesne E. Neuroanatomic imaging in autism. // *Pediatrics.* – 1991. -87(5 Pt 2). – P. 781-790.
18. Lenti C., Perruzi C., Bianchini E. Brief report: the association between autism and fragile X syndrome: a case report. // *J. Autism. Dev. Disord.* – 1995. - 25(6). –P. 655-663.
19. Bachevalier J. Medial temporal lobe structures and autism: a review of clinical and experimental findings. // *Neuropsychologia.* – 1994. - 32(6). – P. 627-648.
20. Bachevalier J. Brief report: medial temporal lobe and autism: a putative animal model in primates. // *J. Autism Dev. Disord.* – 1996. - 26(2). – P. 217-221.
21. Bolton P.F., Griffiths P.D. Association of tuberous sclerosis of temporal lobes with autism and atypical autism. // *Lancet.* – 1997. – 349. – P. 392-395.
22. Hoon A.H.Jr., Reiss A.L. The mesial-temporal lobe and autism: case-report and review. // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 1992. -34(3). - 252-259.
23. 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. - 33(10). – P. 920-924.
24. Ghaziuddin M., Tsai L.Y., Eilers L., Ghaziuddin N. Brief report: autism and herpes simplex encephalitis. // *J. Autism. Dev. Disord.* – 1992. - 22(1). – P. 107-113.
25. Bailey A., Philips W., Rutter M. Autism: towards an integration of clinical, genetic, neuropsychological, and neurobiological perspectives. // *J. Child. Psychol. Psychiatry.* – 1996. -37(1). – P. 89-126.
26. Piven J., Arndt S., Bailey J., Andreasen N. Regional brain enlargement in autism — a magnetic resonance imaging study. // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* – 1996. - 35(4). – P. 530-536.
27. Piven J., Berthier M.L., Starkstein S.E., Nehme E., Pearlson G., Folstein S. Magnetic resonance imaging evidence for a defect of cerebral cortical development in autism. // *Am. J. Psychiatry.* – 1990. - 147(6). – P. 734-739.
28. Weinberger D.R., Lipska B.K. Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. // *Schizophr. Res.* – 1995. – 16. – P. 87-110.
29. Minshew N.J. Indices of neural function in autism: clinical and biologic implications. // *Pediatrics.* – 1991. - 87(5 Pt 2). – P. 774-780.
30. Minshew N.J. Brief report: brain mechanisms in autism: functional and structural abnormalities. // *J. Autism. Dev. Disord.* – 1996. - 26(2). – P. 205-209.
31. Lotspeich L.J. Autism and pervasive developmental disorders. In: Bloom F.E., Kupfer D.J., editors. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress.* - New York: Raven Press. - 1995. - P. 1653-1663.
32. Zilbovicius M., Garreau B., Samson Y., Remy P., Barthelemy C., Syrota A., et al. Delayed maturation of the frontal cortex in childhood autism. // *Am. J. Psychiatry.* – 1995. - 152(2). – P. 248-252.
33. Warren R.P., Yonk J., Burger R.W., Warren W.L. DR-positive cells in autism: association with decreased plasma levels of the complement C4b protein. // *Neuropsychobiology.* – 1995. - 31(2). – P. 53-57.
34. Denney D.R., Frei B.W., Gaffney G.R. Lymphocyte subsets and interleukin-2 receptors in autistic children. // *J. Autism. Dev. Disord.* – 1996. - 26(1). – P. 87-97.
35. Harrison K.L., Pheasant A.E. Analysis of urinary pterins in autism. // *Biochem. Soc. Trans.* – 1995. - 23:603S.
36. Messahel S., Pheasant A.E., Pall H., Ahmedchoudhury J., Sungumpaliwal R.S. Urinary levels of neopterin and biopterin in autism. // *Neurosci. Lett.* – 1998. -241(1). - 17-20.
37. Stubbs G. Interferonemia and autism . // *J. Autism. Dev. Disord.* – 1995. - 25(1). – P. 71-73.
38. Hill N.O., Pardue A., Khan A., Aleman C., Dorn G., Hill J.M. Phase 1 human leucocyte interferon trials in cancer and leukemia. // *J. Clin. Hematol. Oncol.* – 1981. – 11. – P. 23-25.
39. McClelland R.J., Eyre D.G., Watson D., Calvert G.J., Sherrard E. Central conduction time in childhood autism. // *Br. J. Psychiatry.* – 1992. – 160. – P. 659-663.
40. Singh V.K., Fudenburg H.H., Emerson D., Coleman M. Immunodiagnosis and immunotherapy in autistic children. // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1988. – 540. – 602-604.
41. Singh VK, Warren RP, Odell JD, Warren WL, Cole P. Antibodies to myelin basic protein in children with autistic behavior. // *Brain Behav. Immun.* 1993. - 7(1). – P. 97-103.
42. Bidet B., Leboyer M., Descours B., Bouvard M.P., Benveniste J. Allergic sensitization in infantile autism (letter). // *J. Autism. Dev. Disord.* – 1993. - 23(2). – P. 419-20.
43. Renzoni E., Beltrami V., Sestini P., Pompella A., Menchetti G., Zapella M. Brief report: allergological evaluation of children with autism. // *J. Autism Dev. Disord.* – 1995. - 25(3). – P. 327-333.

44. Lucarelli S., Frediani T., Zingoni A.M., Ferruzzi F., Giardini O., Quintieri F., et al. Food allergy and infantile autism. // *Panminerva Med.* – 1995. - 37(3). - 137-141.
45. Strömmland K., Nordin V., Miller M., Akerström B., Gillberg C. Autism in thalidomide embryopathy: a population study. – *Dev. Med. Child. Neurol.* – 1994. – 36. – P. 351-356.
46. Courchesne E. Brainstem, cerebellar and limbic neuroanatomical abnormalities in autism. // *Curr. Opin. Neurobiol.* – 1997. - 7(2). - 269-278.