

ОГЛЯДИ

УДК 61.575, 616.89, 616.159: 159.9

HTTPS://DOI.ORG/10.30970/
VLUBS.2021.85.01

РОЗЛАДИ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРУ: ГЕНЕТИЧНІ Й ЕПІГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ

О. Лановенко

*Херсонський державний університет
вул. Університетська, 27, Херсон 73000, Україна
e-mail: lanovenko2708@gmail.com*

Розлади аутистичного спектру (РАС) – це хвороби складної взаємодії між спадковістю і середовищем з оцінками успадкованості від 40 до 80 %, етіологія яких є мультигенною і гетерогенною (люди з подібними патогенетичними варіантами мають різко відмінні фенотипи). Генетичні й епігенетичні фактори розвитку відіграють ключову роль у виникненні патології; серед них найважливішими є варіації кількості копій генів (CNV), однонуклеотидні поліморфізми (SNP), епігенетичні модулятори. У людей з аутизмом ідентифіковано різні варіанти кількості копій генів, що пояснює гетерогенну генетичну архітектуру розладів. Короткі однонуклеотидні поліморфізми ідентифіковано в генах нейрональних рецепторів і білків детоксикації клітин, метаболізму нейротрансмітерів і метаболітів, зокрема, метаболічних ланцюгів метилювання й транссульфурації. Незважаючи на виявлення близько 800 генів ризику РАС, жоден із них не є причиною більше 1 % усіх випадків патології. Серед щойно виявлених 215 генів-кандидатів 19,5 % є епігенетичними регуляторами. У процесі формування розладів аутистичного спектру епігенетичній трансформації піддаються ядерні та цитоплазматичні механізми регуляції генної активності: ремоделювання хроматину, транскрипція, метилювання ДНК у промоторній ділянці, альтернативний сплайсинг мРНК, регуляція трансляції, посттранскрипційна регуляція за допомогою мікроРНК, убіквітинування, деградація білків протеасомами. Мутантні білки, кодовані генами-кандидатами РАС, порушують проліферацію клітин, синаптичну архітектуру і правильну синаптичну функцію. Найчастіше у людей із аутизмом наявні спадкові зміни з неповною пенетрантністю, перемінною експресивністю або з тим та іншим одночасно. Найбільш вивченими середовищними факторами ризику, що потенційно сприяють виникненню РАС у потомства, є: вік подружжя (особливо батька), фактори перинатального ризику, порушення метаболізму вітамінів (зокрема, вітаміну D) і мікроелементів (цинку, хрому, магнію), ожиріння та цукровий діабет матері. У сечі дітей з аутизмом суттєво підвищений вміст дофаміну, а в кишечнику порушена нормальна мікрофлора внаслідок заміни корисних пробіотиків бактеріями *Clostridia*. Враховуючи складність етіології аутизму та зростаючу поширеність нових підтверджених випадків РАС у всьому світі, необхідно здійснювати пошук ефективних методів діагностики та виявляти головні фактори ризику виникнення патології.

Ключові слова: розлади аутистичного спектру, генетика, епігенетика

Розлади аутистичного спектру, РАС (autism spectrum disorders, ASD) – це комплекс порушень функціонування нервової системи, характерними особливостями яких є дефіцит соціальної взаємодії, обмеженість інтересів, мовленнєві розлади та розлади поведінки, з

яких аутизм є найважчим варіантом. РАС поширені в усіх расових, етнічних, соціально-економічних групах, зачіпають десятки мільйонів людей по всьому світу і вартують у середньому мільйони доларів на підтримання хворої людини протягом її життя. Патологія нерівномірно розподіляється за статтю: у чоловіків ризик розвитку розладу в 4 рази вищий, ніж у жінок [4]. Незважаючи на численні публікації, залишається нез'ясованою більшість аспектів етіології, патогенезу, систематики та лікування аутизму. Генетичний фон значною мірою сприяє розвитку цього стану. Інші чинники можуть відігравати важливу роль у виникненні РАС: батьківські, внутрішньоутробні й перинатальні фактори. Останнім часом підтверджений зв'язок із РАС епігенетичних змін генома, включаючи метилювання ДНК і зміни мікроРНК, запропоновані як потенційні біомаркери.

Цей огляд спрямовано на узагальнення останніх наукових досліджень імовірних генетичних, епігенетичних і середовищних механізмів формування аутизму / РАС.

Поширеність і клінічні характеристики РАС

Уперше аутизм описав Лео Каннер (1943) у докладному звіті про 11 дітей з подібними незвичними схильностями: неправильне використання мовлення, байдужість до інших людей, нав'язливі інтереси. Перше епідеміологічне дослідження аутизму у 1966 р. оцінило його поширеність в 4,5 на 10 000 населення [38]. Протягом багатьох років аутизм вважали відносно рідкісним явищем, із поширеністю менше 1 на 1000 дітей, тоді як нині середній оціночний показник становить 1 на 160. Оцінка поширеності аутизму значно варіює залежно від діагностичних критеріїв, віку обстежених дітей і географічного положення країни. Нині на планеті зареєстровано 6,5 млн людей, які страждають на цей розлад. Частота РАС різна у різних країнах світу (табл. 1).

Таблиця 1

Поширеність розладів аутистичного спектру в країнах світу (2020 рік)

<https://www.statista.com/statistics/676354/autism-rate-among-children-select-countries-worldwide/>

Країна	Поширеність РАС (кількість випадків на 10 000 населення)	Частота РАС
Польща	3	1: 3 333
Таїланд	5	1: 2 000
Китай	23	1: 435
Німеччина	38	1: 263
Нідерланди	48	1: 208
Норвегія	51	1: 196
Фінляндія	54	1: 185
Естонія	60	1: 167
Бельгія	60	1:167
Сінгапур	67	1: 149
Данія	69	1:145
Канада	106	1: 94
Швеція	145	1: 69
Ірландія	153	1: 65
Японія	181	1: 55
США	222	1: 45
Південна Корея	263	1:38
Гонконг	372	1: 27

Дослідження в Австралії, Канаді, Омані, США, деяких європейських країнах (Швеція, Італія) вказують на істотне збільшення оцінок поширеності РАС, починаючи з 2010 р. [8], що частково пояснюється як підвищенням обізнаності, так і вдосконаленням критеріїв Керівництва з діагностики і статистики психічних розладів (DSM-5), що охоплює сучасний їхній спектр.

Згідно з поточними критеріями DSM-5, тільки дві основні ознаки дають змогу поставити діагноз РАС:

1) постійний дефіцит соціальної комунікації та соціальної взаємодії в різних контекстах;

2) обмежені, повторювані моделі поведінки, інтересів чи дій [28].

Розлади аутистичного спектру часто поєднуються з іншими станами: руховими порушеннями (79 %), шлунково-кишковими проблемами (до 70 %), епілепсією (до 30 %), розумовою відсталістю (45 %), порушенням сну, тривогою, дратівливістю та синдромом дефіциту уваги з гіперактивністю (50–80 %) [28]. Мовленнєві розлади часто трапляються і включені в критерії DSM-IV. У хворих людей із РАС діагностують розлади імунної та ендокринної систем, функціонування печінки [32]. Спільна поширеність одного або кількох діагнозів порушень розвитку сягає у дітей із РАС до 83 %. У дорослому віці 30 % аутичних дітей можуть стати нездатними до самостійного життя, що спричинює негативні соціальні наслідки [57].

РАС розглядають як групу нейропатологічних розладів із раннім початком, які лежать в основі змін мозкової діяльності з каскадними ефектами впливу на більшість нейропсихологічних функцій [24]. У Діагностичному і статистичному керівництві з психічних розладів (DSM-5) (Американська психіатрична асоціація, АРА, Філадельфія, Пенсільванія, США, 2013) станове аутизму надається атрибут «спектру». Як це часто буває зі складними захворюваннями, люди з подібними патогенетичними варіантами можуть мати різко відмінні фенотипи. Генетичні й епігенетичні фактори розвитку відіграють ключову роль у виникненні захворювання.

Генетичні фактори та гени – кандидати РАС

Роль генетичних факторів у формуванні та розвитку РАС загальноновизнана. Усі відомі дослідники біологічних основ аутизму погоджуються з тим, що значна частина випадків дитячого аутизму обумовлена спадково. Відомо, що дитячий аутизм часто супроводжується порушенням кількості практично кожної з хромосом геному людини; досить часто виявляють поєднання аутизму з генними хворобами (фенілкетонурія, туберозний склероз, нейрофіброматоз та ін.). Особлива роль належить синдрому ламкої (фрагільної) Х-хромосоми: в середньому один із 4–5 хлопчиків з аутизмом страждає на синдром ФраХ. Специфіка психопатологічних особливостей аутизму за хромосомних і генних захворювань не виділена.

За визначенням Р. Chaste, М. Leboyer (2012), розлади аутистичного спектру – це хвороби складної взаємодії між спадковістю і навколишнім середовищем, з оцінками успадкованості від 40 до 80 % [7]. Генетичний внесок у формування розладів уперше виявлено у дослідженні близнюків, опублікованому в 1970-х роках, яке підтвердило високу конкордантність аутизму в монозиготних близнюків (60–90 %) порівняно з дизиготними близнюками (5–40 %) [20]. У батьків дитини з аутизмом є 2–18 %-ний ризик народити другу дитину з тим самим захворюванням. Одне з найбільших на сьогоднішній день досліджень, у якому взяли участь більше 2 мільйонів дітей, що народилися в період з 1982 по 2006 рік у Швеції, показало, що РАС має успадкованість 45–56 % [42].

Поява високопродуктивного секвенування на початку ХХІ ст. дала змогу вивчати РАС на геномному рівні. Технологія секвенування підтвердила, що етіологія цих розладів є мультигенною і гетерогенною, з небагатьма однаковими патогенетичними варіантами, наявними у значного відсотка хворих. Лише незначна частина захворювань, пов'язаних з РАС, має моногенні причини, такі як синдром Ретта, синдром ламкої Х-хромосоми, туберозний склероз, синдром Шурса–Хоймейкера [58]. Десятки великомасштабних

генетичних досліджень пацієнтів із РАС і їхніх сімей допомогли ідентифікувати сотні генів ризику. Хоча білки, кодовані цими генами, мають різні функції, більшість із них походить від двох головних класів: тих, що беруть участь у формуванні синапсів, забезпечуючи синаптичну архітектуру та правильну синаптичну функцію, і тих, що регулюють транскрипцію та контролюють шляхи ремоделювання хроматину [11].

Розрізняють вроджену форму РАС із невеликим відсотком випадків, коли симптоми виникають незабаром після народження і у яких генетичний варіант є повторним, та регресивну, або набуту форму, за якої розлад з'являється після періоду типового розвитку і не характеризується типовими та постійними генетичними аномаліями. Набута форма обумовлена появою кількох коротких однонуклеотидних поліморфізмів (SNP) [49], які є варіаціями одного нуклеотиду в певних ділянках ДНК. Такі однонуклеотидні поліморфізми ідентифіковані в генах, які є нейрональними рецепторами або кодують білки процесів детоксикації клітин, метаболізму кількох нейротрансмітерів і метаболітів, зокрема, метаболічних ланцюгів метилювання і транссульфурації [9].

Починаючи з 2005 р., технології секвенування екзому (WES) та використання мікроматриць дають проводити дослідження в масштабі всього геному й ідентифікувати різні варіанти кількості копій генів (copy number variation, CNV) – хромосомних сегментів ДНК розміром більше 1 т.п.н., а також однонуклеотидні варіації (SNV) в аутичних пацієнтів, що свідчить про дуже гетерогенну генетичну архітектуру захворювання. Варіації кількості копій гена є субмікроскопічними структурними варіантами, які включають дуплікації, делеції, транслокації та інверсії [31], здатні передаватись у спадок або виникати *de novo*. Такі мутації можуть зачіпати більшість генів, але не всі вони обов'язково є рушійними силами хвороби. У аутичних людей виявлено більш високе навантаження рідкісними генними копіями, які обумовлюють різні варіанти патології [36].

Однонуклеотидні поліморфізми вважають надзвичайно важливим фактором, що сприяє виникненню схильності до РАС. Лише деякі з цих генетичних змін мають настільки повну пенетрантність, що асоціюються з РАС майже у кожній хворій людині-носія цього варіанта. Найчастіше спостерігаються генетичні зміни з неповною пенетрантністю, перемінною експресивністю чи і тим, і іншим одночасно. Хоч сніпи, пов'язані з цим захворюванням, зазвичай унікальні та демонструють низьку частоту поширеності в популяції, вони виявляються у 8–21 % людей із РАС і обумовлюють важку клінічну картину [34]. Крім того, люди зі синдромальними РАС і розумовою відсталістю мають більше патогенетичних SNP, ніж люди з несиндромальними варіантами [34].

Більшість опублікованих робіт, спрямованих на виявлення етіологічної основи РАС, зосереджена на генетичній компоненті, але тільки у відносно незначній частині пацієнтів стало можливим встановити різні генетичні варіанти як причину захворювання. Ця проблема, відома як «проблема відсутності спадковості», характерна для більшості складних спадкових хвороб. Натомість висунуто кілька гіпотез, щоб виправдати відсутність успадкованості, – неповна пенетрантність, епігенетичні фактори, взаємодія генотип–середовище [55].

Під час дослідження методом випадок-контроль на популяційних і тваринних моделях виявлено понад 800 генів, пов'язаних з аутизмом. У табл. 2 представлено відомості про деякі з таких генів-кандидатів, включених у базу даних SFARI Gene, як гени РАС із високим ступенем достовірності (четвертий квартал 2020 р. gene.sfari.org). Більшість представлених у таблиці генів залучені до формування дендритних шипиків, синаптичної архітектури та функції, що дає змогу передавати інформацію між нейронами та від нейронів до інших клітин (м'язових, сенсорних).

Білки постсинаптичного ущільнення, включаючи молекули клітинної адгезії, каркасні білки, рецептори і білки цитоскелету, є важливими для забезпечення синаптичної передачі нервових імпульсів. Зміни цих білків обумовлюють більшість неврологічних розладів, включаючи PAC [23].

Крім зазначених у табл. 2, до числа найважливіших генів-кандидатів PAC залучають гени сімейства SHANK, включаючи SHANK1, SHANK2, SHANK3, білки яких є багатодоменими скалярними білками постсинаптичного ущільнення, які з'єднують рецептори нейротрансмітерів, іонні канали й інші мембранні білки з актином цитоскелету і сигнальними білками, важливими для утворення синапсів і дозрівання дендритних шипиків [26]. У осіб із PAC ідентифіковані рідкісні делеції гена SHANK2 і варіантів *de novo*, що викликають втрату функції білка [3].

Гени ризику аутизму, пов'язані зі синапсами, включають ті, котрі кодують білки клітинної адгезії, такі як нейролігіни, нейрексини, трансмембранні синаптичні білки, що формують трансинаптичний комплекс нейрексин / нейролігін, критично важливий для синаптичної функції. Нейролігіни зв'язуються із геном SHANK3 через синаптичні білки. У пацієнтів із PAC відбувається втрата функції нейрексинів [45].

Ще один ген-кандидат аутизму – CAPG – член сімейства гельсолінових, регулюючих актин білків, важливих для ремоделювання архітектури актину та формування функціональних синапсів. Ці білки наявні в розгалуженій мережі актинових філаментів головок дендритних шипиків; вони є фундаментальними для розвитку останніх. Мікроделеція, що охоплює весь ген CAPG, недавно описана у трьох різних сім'ях із PAC у гетерозиготному [1] і гомозиготному стані [27]. Мікроделеція супроводжувалася зниженням щільності шипиків і збільшенням кількості філоподій-подібних протрузій [13].

Незважаючи на виявлення безлічі генетичних чинників PAC (близько 800 генів ризику), жоден із них не є причиною більше 1 % усіх випадків захворювання. Серед щойно виявлених 215 генів-кандидатів 19,5 % є епігенетичними регуляторами, що пояснює виникнення різних фенотипів хвороби з кількома патогенетичними варіантами [12]. Гени ризику з високою пенетрантністю є ядерними, впливають на модуляцію експресії інших генів, продукти яких залучені до формування білкових комплексів, що керують формуванням патерна розвитку ЦНС [6].

Роль механізмів епігенетичної регуляції розвитку PAC

Вплив середовища на фенотип зазвичай опосередковується епігенетичними процесами. Типові епігенетичні механізми включають утворення 5-метилцитозину й ацетилювання гістонів, що призводить до модифікації хроматину. Такі епігенетичні механізми можуть призвести до пригнічення дії певних генів і впливати на вираження фенотипу. Унікальний епігеном кожної людини – геном плюс будь-які епігенетичні модифікації – розвивається в результаті багатьох факторів. Перший і, ймовірно, найважливіший, – це ефекти, що впливають на епігеном під впливом факторів середовища [15]. Крім того, епігеном успадковується: мати, наприклад, може передавати метильований ген своєму потомству [2]. Епігеном, як і геном, піддається помилкам реплікації генів, але тоді як типова частота таких помилок становить 1: 1 000 000, частота помилок реплікації епігенетичних елементів – 1: 1 000 [20].

Окрім змін, спричинених екологічними чинниками, відбуваються спонтанні зміни епігеному, відомі як епігенетичний дрейф [10]. Наявність помилок реплікації та епігенетичного дрейфу пояснює стохастичну природу епігеному, тобто тенденцію різних епігеномів до дивергенції, незважаючи на ідентичні вихідні умови. Для демонстрації того, як мутації в

Таблиця 2

Найімовірніші гени-кандидати РАС

Категорія	Символ гена	Функція гена	Хромосома	Зміни	Асоційовані синдроми
Регулятори хроматину	ANKRD11	Анкіриновий повторний домен	16q24.3	Рідкісна мутація одного гена, синдромна	Синдром Корнеллі де Ланге
	ATRX	ATRX-ремулятор структури хроматину	Xq21.1	Рідкісна мутація одного гена, синдромна	Альфа-галасемія / X-зчеплений синдром розумової відсталості
	AUTS2	Ген-кандидат (схильність до аутизму)	7q11.22	Збільшення кількості копій, інверсія, транслокація	Рідкісні варіанти AUTS 2 асоціюються з розумовою відсталістю, синдромом дефіциту уваги та гіперактивності, епілепсією та генетично пов'язані зі схильністю до алкоголізму
	CHD2	ДНК-зв'язуючий білок гелкази, ДНК-зв'язуючий білок 2	15q26.1	Рідкісна мутація одного гена, синдромна	Синдром Туретта
	EHMT1	Еухроматична гістон-лізин-N-метилтрансфераза 1 (пригнічує транскрипцію)	9q34.3	Рідкісна мутація одного гена, збільшення кількості копій, транслокація	Синдром Кліфстрі
	MECP2	Метил-CpG-зв'язуючий білок 2	Xq28	Рідкісна мутація одного гена, синдромна, функціональна	Синдром Ретта, X-зчеплена розумова відсталість
	CHD7	ДНК-зв'язуючий білок хромодомена гелкази 7	8q12.2	Рідкісна мутація одного гена, - синдромна	-

Закінчення табл. 2

Фактори регулятори транскрипції	ADNP	Нейропротектор гомеобокса	20q13.13	Рідкісна мутація одного гена, синдромна	Синдром Хельсмуртеля-Ван дер Аа, PAC
	MED13L	Медіаторний комплекс субодиниці 13	12q24.21	Рідкісна мутація одного гена, синдромна	-
	TCF4	Транскрипційний фактор 4	18q21.2	Рідкісна мутація одного гена, синдромна, генетична асоціація, функціональна	Синдром Пітта-Хопкінса
	TBR1	T-бокс, мозок, 1	2q24.2	Рідкісна мутація одного гена, синдромна, генетична асоціація, функціональна	-
	ZBTB20	Місенс-варіанти в гені ZBTB20. Кодований геном білок за функцією належить до фосфопротейнів. Задіяний у таких біологічних процесах, як транскрипція, регуляція транскрипції, убиквітування білків, альтернативний сплайсинг. Білок має сайт для зв'язування з іонами металів, іоном цинку, ДНК	3q13.31	Рідкісна мутація одного гена, синдромна	Синдром 3q13.31 мікроделеції, Rpmrose синдром
Регулятор перенесення та зв'язування мРНК	FMR1 та їхні шляхи	Розумова відсталість, пов'язана з фрагментарною X-хромосомою	Xq27.3	Рідкісна мутація одного гена, синдромна, генетична асоціація, функціональна	Синдром ламкої X-хромосоми, синдром X-асоційованого тремору / атаксії
Деградація протеїну	UBE3A	Убіквітин протеїніліаза E3A	15q11.2	Рідкісна мутація одного гена, синдромна, генетична асоціація	Синдром Ангельмана
Ріст клітин/проліферація	PTEN	Фосфатаза та гомолог тензину (мтовані при запущених формах раку)	10q23.31	Рідкісна мутація одного гена, синдромна, функціональна	Синдром Каудена, синдром макроцефалії / аутизму, пухлинний синдром гамартоми
	TSC1/TSC2	Туберозний склероз	9q34.13	Рідкісна мутація одного гена, синдромна	-
Модифікація протеїну	CDKL5	Циклін-залежна киназа 5	Xp22.13	Рідкісна мутація одного гена, синдромна	Синдром Ретта, синдром Ангельмана

*Підготовано автором на основі даних сайту gene.sfn.org. (четвертий квартал 2020 р.).

єдиному епігенетичному регуляторі здатні змінити експресію більшості генів ризику аутизму, розглянемо два ключових гени схильності до РАС: MeCP2 та UBE3A (табл. 2).

MeCP2 – ген-модифікатор хроматину, регулює більшість генів зі синаптичною функцією, зокрема, формування глутаматергічних синапсів під час розвитку, а також виконує посттрансляційні функції. У людей із РАС у лобній частині кори головного мозку активність гена суттєво зменшується внаслідок підвищеного метилювання промотора [33]. Функціональний вплив локус-специфічного метилювання MECP2 на початок розвитку РАС нещодавно продемонстрований *in vitro* та *in vivo*. Відомо, що ген MECP2 гіперметилюваний і пригнічений у пацієнтів із РАС. Автори дослідження використали систему редагування метилювання CRISPR-dCas9 для індукції метилювання сайту початку транскрипції MECP2 у клітинах Neuro-2a модельних мишей, що призвело до пригнічення регуляції MECP2 та набуття поведінкових змін, характерних для фенотипу РАС у миші [29].

UBE3A (убіквітин-протеїнілігаза) є другим за важливістю епігенетичним регулятором, залученим у патологію РАС. Дія його моделюється геном MeCP2, але цей ген може спричинювати РАС-патологію сам по собі [41]. UBE3A міститься у хромосомній ділянці 15q11-13, яка зазвичай дублюється за аутизму. Дозозалежні ефекти гена позитивно корелюють із пригніченням передачі збудження через синапс, затримкою першого слова і психомоторною регресією [61].

Аналіз метилювання всього геному на посмертних зразках тканин різних ділянок мозку, виділених у суб'єктів із РАС і контрольної групи, показав суттєві відмінності в метилюванні та його виражених ефектах у ділянках кори порівняно з мозочком, а також у осіб із дуплікацією 15q11-13 [56]. У осіб із РАС порівняно з контролем ідентифіковано значно метильовані сайти CpG у місцях генома, що контролюють мітохондріальний метаболізм і убіквітинування білка; це вказує на ймовірну роль метилювання ДНК і мітохондріальної дисфункції у розвитку захворювання [48].

В індивідуумів із РАС профілі експресії мікроРНК не регулюються в різних матрицях, включаючи слину, кров і тканини мозку. Пригнічення miR-6126 виявлено також у зразках периферичної крові дорослих людей із РАС. Мішені для цієї мікроРНК належать до нейрональних шляхів і шляхів окситоцину [19]. Аналогічно Ozkul et al. ідентифікували послідовне зменшення шести мікроРНК у сироватці зразків від дітей із РАС і членів їхньої родини порівняно з контролем. Цей результат відтворений у крові, гіпоталамусі та спермі двох моделей мишей із РАС [35].

У клітинному ядрі процесами, залученими в регуляцію експресії генів, є: 1) упаковка хроматину та фактори, що беруть участь у ремоделюванні хроматину; 2) транскрипція генів, регульована факторами транскрипції; 3) метилювання ДНК у промоторній ділянці, що призводить до пригнічення транскрипції генів-мішеней; 4) альтернативний сплайсинг мРНК, який експортується в цитоплазму. У цитоплазмі виявляються такі механізми регуляції активності генів: 5) регуляція трансляції білка комплексом CYFIP1-EIF4E-FMR1; 6) посттранскрипційна регуляція за допомогою мікроРНК; 7) убіквінтування і деградація білків протеасомами. Ці ядерні та цитоплазматичні механізми регуляції активності генів у нейронах піддаються епігенетичній трансформації під час формування розладів аутистичного спектру.

Середовищні фактори ризику РАС

Найбільш вивченими внутрішньосередовищними факторами ризику, потенційно сприяючими виникненню РАС у потомства, є: вік подружжя (особливо батька), фактори перинатального ризику, порушення метаболізму вітамінів і мікроелементів, ожиріння та цукровий діабет матері [5].

Є докази кореляції похилого віку батька з розвитком біполярного розладу, шизофренії, синдрому дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ) і РАС [21]. Метааналіз 27 досліджень наявності зв'язку між похилим батьківським віком і РАС засвідчив, що 10-річне збільшення материного й батькового віку на 20 % збільшує ризик народження дітей із РАС [59]. Похилий вік батька був причиною зменшення товщини кори правої задньої вентральної поясної звивини у чоловічого потомства [25]. Експерименти на мишах підтвердили, що похилий вік батька пов'язаний із розвитком симптомів аутизму в потомства та зміною морфології кори головного мозку у чоловічих особин миші [14]. Поведінку, обумовлену РАС, спостерігали і у мишей другого покоління від більш старих дідусів, що дає підстави припустити успадкованість генетичних і епігенетичних змін, спричинених віком батька [44].

Два комплексних метааналізи завдяки дослідженню 60 акушерських факторів виявили статистично значущі зв'язки між ризиком РАС і травмою або родовою травмою, багатоплідними пологами, материнською кровотечею, низькою масою тіла дитини при народженні, неонатальною анемією, генітальними вадами, несумісністю груп крові системи АВО або резус-фактором, гіпербілірубінемією [17]. Інше дослідження показало зв'язок між підвищеним ризиком аутизму і різними факторами, включаючи кесарів розтин, штучні пологи, термін менше 36 тижнів і дистрес плоду [54].

У дітей із РАС виявлено незбалансований рівень вітамінів, зокрема, дефіцит вітаміну D, причому в них спостерігали позитивні ефекти після їх прийому [39]. У пацієнтів із РАС порівняно з контрольною групою виявлено змінені концентрації кількох мікроелементів у волоссі та/або крові, включаючи хром, магній і цинк [40]. Важливість цинку при РАС підтверджується безліччю доказів, включаючи сильний зв'язок між низьким рівнем цього металу і ризиком РАС, роль дефіциту цинку в нейрональних дефектах і «терапевтичні» ефекти добавок цинку. У дітей із РАС виявлено низькі рівні цинку в складі волосся і в сироватці крові та/або змінене співвідношення Zn / Cu [18]. Нещодавнє дослідження на моделях мишей Shank3 показало, що додавання цинку в раціон матері може запобігти формуванню аутистичної поведінки потомства, спричиненої дефіцитом цього мікроелемента [51]. Мутація гена-регулятора актинового цитоскелету веде до зниження концентрації Zn^{2+} і рівня експресії синаптичних білків, що, у свою чергу, впливає на формування дендритних шипиків і веде до розвитку аутичної поведінки, здатної усунуватися добавками цинку [47].

Ризик РАС у потомства, народженого від матерів із зайвою вагою та ожирінням, зростає на 28 % і 36 % відповідно [53]. Констатується невелика кількість випадків РАС у когорті з недостатньою вагою матері. Когортні дослідження та дослідження випадок-контроль показали, що споживання алкоголю матір'ю не становить жодного ризику виникнення РАС у потомства [16].

Використання під час вагітності антидепресантів, які застосовують як стабілізатори настрою при біполярному розладі, та протисудомних препаратів для лікування епілепсії призводить до вроджених вад, затримки розвитку і когнітивних порушень у майбутньої дитини [50].

Метааналіз, обмежений дослідженнями випадок-контроль, виявив підвищення ризику РАС у матерів із діабетом на 62 % порівняно з матерями, які не страждають на діабет: для прегестаційного діабету на 74 % і на 43 % для гестаційного діабету [52]. Ризик виникнення РАС підвищують вірусні та бактеріальні інфекції матері [22].

Численні публікації вказують на важливість стану материнської імунної системи під час внутрішньоутробного розвитку плода. У кількох дослідженнях повідомляється про

наявність зв'язку між сімейним анамнезом аутоімунних захворювань і РАС [60]. Можна припустити, що цей зв'язок може підтримуватися материнськими рівнями вмісту цинку в організмі. За даними метааналізу, концентрація цинку в сироватці та в плазмі у пацієнтів з аутоімунними проблемами є значно нижчою порівняно з контролем [43]. Відомо, що цинк відіграє важливу роль у регуляції імунної системи та формуванні нервової трубки.

Більшість дослідників проблеми аутизму вважають, що фактори навколишнього середовища мають вирішальне значення, посиляючись на переконливі докази епідемії аутизму в Сполучених Штатах, яка триває приблизно з 1980 р. Визнання того, що фактори навколишнього середовища впливають на експресію генів, призвело до появи концепції «епігенетичної епідемії», спровокованої факторами навколишнього середовища, що змінюють експресію вразливих генів, які викликають характерні для аутизму біохімічні процеси у багатьох матерів і немовлят.

Вплив на матір високих рівнів гліфосату, що входить до складу найпоширенішого гербіциду раундап (Roundup) і використовується на посівах сільськогосподарських культур, може збільшити ризик розладів аутистичного спектру в потомства. Станом на 2016 р. вирощування стійких до гербіцидів культур (в першу чергу стійких до гліфосату) призвело до збільшення обсягів використання гербіцидів у результаті появи стійких до гліфосату бур'янів. У досліді з мишами споживання їжі, що містить гліфосат, материнським організмом під час вагітності та годування призвело до появи розладів поведінки, подібних до РАС, а також аномального складу кишкової мікробіоти у потомстві мишей-самців. Вміст розчинної епоксидгідролази в мозку потомства після впливу материнського гліфосату був вищим, ніж у контролі [37].

Гліфосат (і важкі метали) інгібують ароматазу, яка перетворює андрогени в естрогени. Плацентарні та постнатальні естрогени зумовлюють дегідратацію деяких компонентів мієлінових оболонок переважно в ділянці зрілого мозолистого тіла та лівої півкулі, розширюють кровоносні судини головного мозку, спричиняючи гіперзбудливість, тривожність і недостатність материнського окситоцину при народженні.

У зразках сечі дітей з аутизмом суттєво підвищений вміст дофаміну. Зв'язок між *Clostridia* і підвищеним рівнем дофаміну настільки поширений при аутизмі, що збільшення кількості видів бактерії корелює зі серйозними аномаліями аутистичної поведінки. Причиною наявності в кишечнику дітей з аутизмом великої кількості бактерій *Clostridia*, які порушують нормальну мікрофлору внаслідок заміни корисних пробіотиків, вважають використання гербіциду гліфосату на посівах генетично модифікованих рослин. Клострідія стійка до гліфосату, виробляє токсин (3-гідроксифеніл)-3-гідроксипропіонову кислоту (НРНРА), яка пригнічує перетворення дофаміну в норадреналін за участі ферменту дофамін-бета-гідроксилази (ДВН). Феноли, такі як НРНРА, перешкоджають роботі ДВН. Як наслідок дофамін може накопичуватися до надзвичайно високих аномальних рівнів і перетворюватися на токсичні метаболіти дофаміну, які змінюють структуру і функцію мозку [46].

Нещодавно проведений голландськими вченими порівняльний аналіз набору білків у різних типах тканин людини показав, що мозок і сім'яники мають кілька загальних біохімічних характеристик, які можуть, принаймні частково, відповідати за експресію величезної кількості загальних білків. Мутації у генах, що кодують ці білки, здатні спричинювати порушення нормального функціонування мозку [30]. Подальше дослідження виявленої закономірності може пояснити наявну статеву диференціацію хворих на аутизм людей.

Таким чином, генетичні й епігенетичні фактори розвитку відіграють ключову роль у виникненні розладів аутистичного спектру (РАС). Мутантні білки, кодовані генами-кандидатами РАС, порушують синаптичну архітектуру та правильну синаптичну функцію, регуляцію транскрипції і шляхи ремоделювання хроматину. Вроджена та набута форми РАС обумовлені появою кількох коротких однонуклеотидних поліморфізмів (SNP), ідентифікованих у генах, які є нейрональними рецепторами або кодують білки процесів детоксикації клітин, метаболізму кількох нейротрансмітерів і метаболітів, зокрема, метаболічних ланцюгів метилювання і транссульфурації. В аутичних пацієнтів ідентифіковано також різні варіанти кількості копій генів (CNV), що пояснює формування дуже гетерогенної генетичної архітектури патології. Незважаючи на виявлення безлічі генетичних чинників РАС (близько 800 генів ризику), жоден із них не є причиною більше 1 % усіх випадків захворювання. Найбільш вивченими внутрішньосередовищними факторами ризику, що потенційно сприяють виникненню РАС у потомства, є: вік подружжя (особливо батька), фактори перинатального ризику, порушення метаболізму вітамінів (вітаміну D) і мікроелементів (цинку, хрому, магнію), ожиріння та цукровий діабет матері. У сечі дітей із аутизмом суттєво підвищений вміст дофаміну, а в кишечнику порушена нормальна мікрофлора внаслідок заміни корисних пробіотиків бактеріями *Clostridia*. Нині необхідно здійснювати пошук ефективних методів діагностики та виявляти головні фактори ризику виникнення патології.

Аналітичний огляд зарубіжних публікацій проведено в рамках виконання вузівської науково-дослідної теми “Роль генетичних факторів в етіології і патогенезі розладів аутистичного спектру” (державний реєстраційний № 0119U103851).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Bacchelli E., Loi E., Cameli C. et al. Analysis of a Sardinian Multiplex Family with Autism Spectrum Disorder Points to Post-Synaptic Density Gene Variants and Identifies CAPG as a Functionally Relevant Candidate Gene // J. Clin. Med. 2019. Vol. 8. P. 212.*
2. *Benvenuto A., Moavero R., Alessandrelli R. et al. Syndromic autism: Causes and pathogenetic pathways // World J. Pediatr. 2009. Vol. 5. P. 169–176.*
3. *Berkel S., Marshall C., Weiss B. et al. Mutations in the SHANK2 synaptic scaffolding gene in autism spectrum disorder and mental retardation // Nat. Genet. 2010. Vol. 42. P. 489–491.*
4. *Buescher A., Cidav Z., Knapp M. et al. Costs of Autism Spectrum Disorders in the United Kingdom and the United States // JAMA Pediatr. 2014. Vol. 168(8). P. 721–728.*
5. *Bölte S., Girdler S., Marschik P. B. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder // Cell. Mol. Life Sci. 2019. Vol. 76. P. 1275–1297.*
6. *Casanova E. L., Sharp J. L., Chakraborty H. et al. Genes with high penetrance for syndromic and non-syndromic autism typically function within the nucleus and regulate gene expression // Mol. Autism. 2016. Vol. 7. P. 18.*
7. *Chaste P., Leboyer M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions // Dialogues Clin. Neurosci. 2012. Vol. 14(3). P. 281–292.*
8. *Chiarotti F., Venerosi A. Epidemiology of autism spectrum disorders: a review of worldwide prevalence estimates since 2014 // Brain Sci. 2020. Vol. 10 (5). P. 274.*
9. *Cohen J., Eyu S., Efu Y., Eli X. Synaptic proteins and receptors defects in autism spectrum disorders // Front. Cell. Neurosci. 2014. Vol. 8. P. 276.*
10. *Colvert E., Tick B., McEwen F. et al. Heritability of Autism Spectrum Disorder in a UK Population-Based Twin Sample // JAMA Psychiatry. 2015. Vol. 72. P. 415–423.*

11. *De Rubeis S., He X., Goldberg A. P.* et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism // *Nature*. 2014. Vol. 515. P. 209–215.
12. *Duffney L. J., Valdez P., Tremblay M. W.* et al. Epigenetics and autism spectrum disorder: a report of an autism case with mutation in H1 linker histone HIST1H1E and literature review // *Am. J. Med. Genet.: Neuropsychiatr. Genet.* 2018. Vol. 177. P. 426–433.
13. *Fan Y., Tang X., Vitriol E. A.* et al. Actin capping protein is required for dendritic spine development and synapse formation // *J. Neurosci.* 2011. Vol. 31. P. 10228–11033.
14. *Foldi C. J., Eyles D., McGrath J. J., Burne T. H. J.* Advanced paternal age is associated with alterations in discrete behavioural domains and cortical neuroanatomy of C57BL/6J mice // *Eur. J. Neurosci.* 2010. Vol. 31. P. 556–564.
15. *Elsabbagh M., Mercure E., Hudry K.* et al. Infant Neural Sensitivity to Dynamic Eye Gaze Is Associated with Later Emerging Autism // *Curr. Biol.* 2012. Vol. 22. P. 338–342.
16. *Gallagher C., McCarthy F. P., Ryan R. M., Khashan A. S.* Maternal Alcohol Consumption during Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorders in Offspring: A Retrospective Analysis of the Millennium Cohort Study // *J. Autism Dev. Disord.* 2018. Vol. 48. P. 3773–3782.
17. *Gardener H., Spiegelman D., Buka S. L.* Perinatal and Neonatal Risk Factors for Autism: A Comprehensive Meta-analysis // *Pediatrics.* 2011. Vol. 128. P. 344–355.
18. *Goyal D. K., Neil J. R., Simmons S. D.* et al. Zinc Deficiency in Autism: A Controlled Study // *Insights Biomed.* 2019. N 4. P. 4–12.
19. *Hagiwara M., Kimura R., Funabiki Y.* et al. MicroRNA profiling in adults with high-functioning autism spectrum disorder // *Mol. Brain.* 2019. Vol. 12. P. 82–84.
20. *Hu V. W., Devlin C. A., Debski J. J.* ASD Phenotype-Genotype Associations in Concordant and Discordant Monozygotic and Dizygotic Twins Stratified by Severity of Autistic Traits // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. P. 3804.
21. *Janecka M., Mill J., Basson M. A.* et al. Advanced paternal age effects in neurodevelopmental disorders. Review of potential underlying mechanisms // *Transl. Psychiatry.* 2017. N 7. P. 1019.
22. *Jiang H.-Y., Xu L.-L., Shao L.* et al. Maternal infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis // *Brain Behav. Immun.* 2016. Vol. 58. P. 165–172.
23. *Kaizuka T., Takumi T.* Postsynaptic density proteins and their involvement in neurodevelopmental disorders // *J. Biochem.* 2018. Vol. 163. P. 447–455.
24. *Kana R. K., Uddin L. Q., Ekenet T.* et al. Brain connectivity in autism // *Front. Hum. Neurosci.* 2014. N 8. P. 349.
25. *Kojima M., Yassin W., Owada K.* et al. Neuroanatomical Correlates of Advanced Paternal and Maternal Age at Birth in Autism Spectrum Disorder // *Cereb. Cortex.* 2018. Vol. 29. P. 2524–2532.
26. *Kreienkamp H.-J.* Scaffolding Proteins at the Postsynaptic Density: Shank as the Architectural Framework // *Pharmacol.* 2008. Vol. 186. P. 365–380.
27. *Lahbib S., Leblond C. S., Hamza M.* et al. Homozygous 2p11.2 deletion supports the implication of ELMOD3 in hearing loss and reveals the potential association of CAPG with ASD/ID etiology // *J. Applied Genetics.* 2018. Vol. 60. P. 49–56.
28. *Lai M.-C., Lombardo M. V., Baron-Cohen S.* Autism // *Lancet.* 2014. Vol. 383. P. 896–910.
29. *Lu Z., Liu Z., Mao W.* et al. Locus-specific DNA methylation of Mecp2 promoter leads to autism-like phenotypes in mice // *Cell Death Disease.* 2020. Vol. 11. P. 85.

30. *Matos B., Publicover S. J., Castro L. F. C.* et al. Brain and testis: more alike than previously thought? // *Open biology*. 07 June 2021. P. 1–11.
31. *Marshall C. R., Scherer S. W.* Detection and characterization of copy number variation in autism spectrum disorder // *Methods Mol. Biol.* 2012. Vol. 838. P. 115–135.
32. *Mayer E. A., Tillisch K., Gupta A.* Gut/brain axis and the microbiota // *J. Clin. Invest.* 2015. Vol. 125(3). P. 926–938.
33. *Nagarajan R. P., Patzel K. A., Martin M.* et al. MECP2 promoter methylation and X chromosome inactivation in autism // *Autism Res.* 2008. N 1. P. 169–178.
34. *Napoli E., Russo S., Casula L.* et al. Array-CGH Analysis in a Cohort of Phenotypically Well-Characterized Individuals with “Essential” Autism Spectrum Disorders // *J. Autism Dev. Disord.* 2018. Vol. 48. P. 442–449.
35. *Ozkul Y., Taheri S., Bayram K. K.* et al. A heritable profile of six miRNAs in autistic patients and mouse models // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10. P. 1–14.
36. *Pizzo L., Jensen M., Polyak A.* et al. Rare variants in the genetic background modulate cognitive and developmental phenotypes in individuals carrying disease-associated variants // *Genet. Med.* 2019. Vol. 21. P. 816–825.
37. *Pu Y., Yang J., Chang L.* et al. Maternal glyphosate exposure causes autism-like behaviors in offspring through increased expression of soluble epoxide hydrolase // *PNAS.* 2020. Vol. 117. N 21. P. 11753–11759.
38. *Rylaarsdam L., Guemez-Gamboa A.* Genetic Causes and Modifiers of Autism Spectrum Disorder // *Front Cell Neurosci.* 2019. Vol. 13. P. 385.
39. *Robea M., Luca A.-C., Ciobica A.* Relationship between Vitamin Deficiencies and Co-Occurring Symptoms in Autism Spectrum Disorder // *Medicine.* 2020. Vol. 56. P. 245–260.
40. *Saghazadeh A., Ahangari N., Hendi K.* et al. Status of essential elements in autism spectrum disorder: Systematic review and meta-analysis // *Rev. Neurosci.* 2017. Vol. 28. P. 783–809.
41. *Samaco R. C., Hogart A., LaSalle J. M.* Epigenetic overlap in autism-spectrum neurodevelopmental disorders: MECP2 deficiency causes reduced expression of UBE3A and GABRB3 // *Hum. Mol. Genet.* 2005. Vol. 14. P. 483–492.
42. *Sandin S., Lichtenstein P., Kuja-Halkola R.* et al. The Familial Risk of Autism // *JAMA.* 2014. Vol. 311. P. 1770–1777.
43. *Sanna A., Firinu D., Zavattari P., Valera P.* Zinc Status and Autoimmunity: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Nutrients.* 2018. Vol. 10. P. 68.
44. *Sampino S., Juszczak G. R., Zacchini F.* et al. Grand-paternal age and the development of autism-like symptoms in mice progeny // *Transl. Psychiatry.* 2014. Vol. 4. P. 386–390.
45. *Schaaf C. P., Boone P. M., Sampath S.* et al. Phenotypic spectrum and genotype–phenotype correlations of NRXN1 exon deletions // *Eur. J. Hum. Genet.* 2012. Vol. 20. P. 1240–1247.
46. *Shaw W.* Elevated urinary glyphosate and Clostridia metabolites with altered dopamine metabolism in triplets with two of the three having an autistic spectrum disorder and the other a suspected seizure disorder: a case study with potential implications to autism // *Integrative Medicine: Clinical Journal.* 2017. Vol. 16. P. 50–57.
47. *Shih P.-Y., Hsieh B.-Y., Lin M.-H.* et al. CTTNBP2 Controls Synaptic Expression of Zinc-Related Autism-Associated Proteins and Regulates Synapse Formation and Autism-like Behaviors // *Cell Rep.* 2020. Vol. 31. P. 107.
48. *Stathopoulos S., Gaujoux R., Lindeque Z.* et al. DNA Methylation Associated with Mitochondrial Dysfunction in a South African Autism Spectrum Disorder Cohort // *Autism Res.* 2020. Vol. 13. P. 1079–1093.

49. *Tamouza R., Fernell E., Eriksson M. A. et al.* HLA Polymorphism in Regressive and Non-Regressive Autism: A Preliminary Study // *Autism Res.* 2019. Vol. 13. P. 182–186.
50. *Veroniki A. A., Cogo E., Rios P. et al.* Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: A systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes // *BMC Med.* 2017. Vol. 15. P. 1–20.
51. *Vyas Y., Lee K., Jung Y., Montgomery J. M.* Influence of maternal zinc supplementation on the development of autism-associated behavioural and synaptic deficits in offspring Shank3-knockout mice // *Mol. Brain.* 2020. Vol. 13. P. 1–18.
52. *Wan H., Zhang C., Li H. et al.* Association of maternal diabetes with autism spectrum disorders in offspring // *Medicine.* 2018. Vol. 97. P. 138.
53. *Wang Y., Tang S., Xu S. et al.* Maternal Body Mass Index and Risk of Autism Spectrum Disorders in Offspring: A Meta-analysis // *Sci. Rep.* 2016. N 6. P. 342–348.
54. *Wang C., Geng H., Liu W., Zhang G.* Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism // *Medicine.* 2017. Vol. 96(18). P. 66–76.
55. *Wiśniewiecka-Kowalnik B., Nowakowska B. A.* Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder—Current evidence in the field // *J. Appl. Genet.* 2019. Vol. 60. P. 37–47.
56. *Wong C. C. Y., Smith R. G., Hannon E. et al.* Genome-wide DNA methylation profiling identifies convergent molecular signatures associated with idiopathic and syndromic autism in post-mortem human brain tissue // *Hum. Mol. Genet.* 2019. Vol. 28. P. 2201–2211.
57. *Waye Mary M., Cheng Ho Yu.* Genetics and epigenetics of autism: a review // *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* 2018. Vol. 72. P. 228–244.
58. *Woodbury-Smith M., Scherer S. W.* Progress in the genetics of autism spectrum disorder // *Dev. Med. Child Neurol.* 2018. Vol. 60. P. 445–451.
59. *Wu S., Wu F., Ding Y. et al.* Advanced parental age and autism risk in children: A systematic review and meta-analysis // *Acta Psychiatr. Scand.* 2016. Vol. 135. P. 29–41.
60. *Wu S., Ding Y., Wu F. et al.* Family history of autoimmune diseases is associated with an increased risk of autism in children: A systematic review and meta-analysis // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015. Vol. 55. P. 322–332.
61. *Xu X., Li C., Gao X. et al.* Excessive UBE3A dosage impairs retinoic acid signaling and synaptic plasticity in autism spectrum disorders // *Cell Res.* 2018. Vol. 28. P. 48–68.

Стаття надійшла до редакції 7.06.21

доопрацьована 29.06.21

прийнята до друку 06.07.21

**AUTISTIC SPECTRUM DISORDERS: GENETIC AND EPIGENETIC ASPECTS
(REVIEW OF MODERN FOREIGN PUBLICATIONS)**

O. Lanovenko

*Kherson State University
27, University St., Kherson 73000, Ukraine
e-mail: lanovenko2708@gmail.com*

Autism spectrum disorders (ASD) are diseases of a complex interaction of heredity and the environment with an estimate of heritability from 40 to 80 %, the etiology of which is multigenic and heterogeneous (people with similar pathogenetic variants have completely different phenotypes). Genetic and epigenetic factors play a key role in the onset of pathology; among them, the most important are gene copy number variations (CNV), single nucleotide polymorphisms (SNP), epigenetic modulators. Different variations in gene copy numbers have been identified in people with autism, which explains the heterogeneous genetic architecture of the disorder. Short single nucleotide polymorphisms have been identified in the genes of neuronal receptors and proteins of cell detoxification, the metabolism of neurotransmitters and metabolites, in particular, the metabolic chains of methylation and transsulfuration. Despite the identification of about 800 risk genes for ASD, none of them is the cause of more than 1 % of all cases of pathology. Among the recently identified 215 candidate genes, 19.5 % are epigenetic regulators. During the formation of autism spectrum disorders, nuclear and cytoplasmic mechanisms regulating gene activity undergo epigenetic transformation: chromatin remodeling, transcription, DNA methylation in the promoter region, alternative mRNA splicing, translation regulation, post-transcriptional regulation using microRNA, protein ubiquitination, protein degradation. Mutant proteins encoded by candidate ASD genes interfere with normal cell proliferation, correct synaptic architecture, and correct synaptic function. Most often, people with autism have inherited changes with incomplete penetrance, variable severity, or both. The most studied environmental risk factors that potentially contribute to the onset of ASD in offspring are: the age of the spouses (especially the father), perinatal risk factors, impaired metabolism of vitamins (in particular, vitamin D) and trace elements (zinc, chromium, magnesium), obesity, and Diabetes mellitus in the mother ... In the urine of children with autism, the content of dopamine is significantly increased, and the normal microflora in the intestine is disrupted as a result of replacing beneficial probiotics with clostridium bacteria. Given the complexity of the etiology of autism and the growing prevalence of new confirmed cases of ASD around the world, there is an urgent need to find effective diagnostic methods and identify the main risk factors for pathology.

Keywords: autism spectrum disorders, genetics, epigenetics