

Этиология расстройств аутистического спектра

К.Н. Виноградова

*студент факультета «Психология и науки о языке», Университетский Колледж Лондона, Университет Лондона, Лондон, Великобритания,
k.vinogradova.12@ucl.ac.uk*

Расстройства аутистического спектра представляют собой распространённую и поэтому актуальную проблему. Существует немалое количество теорий, касающихся причин возникновения аутизма: как социальных, так и биологических. В данной статье освещены различные исследования этиологии аутизма/аутистичности в зарубежной литературе. Описаны исследования генетических и пренатальных факторов, равно как и факторов, связанных со строением и функционированием нервной и иммунной систем и работой ЖКТ, потенциально объясняющих некоторые симптомы данного спектра личностных расстройств.

Ключевые слова: аутизм, аутистичность, расстройства аутистического спектра, этиология аутизма/аутистичности, факторы воздействия.

Введение

Термин «аутизм» был впервые введен Е. Блейером [20] в 1911 г. для обозначения состояния отрешенности от мира. Позднее Л. Каннер заимствовал этот термин для описания состояния своих пациентов и определил аутизм прежде всего как состояние, которое характеризуется трудностями во взаимодействии с людьми и окружающим миром, заметными еще с раннего детства, полным или практически полным отсутствием языковой коммуникации и неприятием перемен [57]. Примерно в то же время был открыт и синдром Аспергера, названный по имени открывшего его ученого [13]. Синдром Аспергера также характеризуется социальными трудностями и привязанностью к рутине, но, в противоположность аутизму Каннера,

он не влечет за собой отсутствие речи, хотя речь пациентов профессора Г. Аспергера имела свои специфические черты. В дополнение к этому, Г. Аспергер отметил проблемы с невербальной коммуникацией, эгоцентризм и неуклюжесть своих пациентов. Оба расстройства: аутизм Каннера и синдром Аспергера, объединяет то, что можно назвать «триадой черт»:

— расстройства воображения (привязанность к рутине, узкость интересов, непонимание метафор),

— расстройства социальных связей (проблемы с пониманием социальных правил и невербальной коммуникации)

— расстройства социальной коммуникации (непонимание подтекста, трудности с ориентацией на нужды собеседника).

В настоящее время оба синдрома — аутизм и синдром Аспергера — объеди-

нены диагнозом «Расстройства аутистического спектра» (РАС), в который также включен ряд сходных синдромов, таких, например, как синдром Ретта. Эта группа расстройств развития характеризуется той же триадой черт, что описана выше.

Этиология РАС

Существует множество теорий происхождения и объяснений симптомов РАС, и автор не ставит своей целью перечислить и описать их в полном объеме. Данная статья затрагивает лишь часть исследований, связанных с проблемой РАС, по следующим направлениям: генетические факторы, пренатальные факторы, факторы, связанные со строением и функционированием нервной и иммунной систем, и влияние состояния ЖКТ.

Генетические факторы

Л. Каннер впервые предположил, что аутизм может иметь наследственную природу. По его наблюдениям, члены семей, в которых были рождены дети с аутизмом, также имели аутистические черты, что могло служить доводом в пользу врожденности этого заболевания [57].

Современные исследования дают основания полагать, что генетические факторы играют определенную роль в развитии аутизма: риск развития аутизма составляет 60% для ребенка, чей монозиготный близнец имеет диагноз РАС, в то время как в случае гетерозиготных близнецов этот риск составляет почти 0%, а риск развития у них менее выраженных симптомов — 10% [15]. Наблюдения за семьями также показывают, что среди родственников людей с диагнозом РАС

процент людей с таким же диагнозом выше, чем среди населения в целом [44].

Достаточно большое количество генов и генетических аномалий подозреваются в связи с теми или иными аутистическими чертами у тех или иных подгрупп РАС, однако ни один из обнаруженных генов не является ключевым для развития РАС в целом [62]. Причиной тому является крайняя неоднородность в группе людей с диагнозом РАС.

Первым расстройством группы РАС, генетическая основа которого была определена, был синдром Ретта — причиной развития его является мутация в гене MECP2, кодирующем белок, регулирующий транскрипцию других генов. Различные мутации этого гена влекут за собой проявления симптомов разной степени тяжести: языковых и моторных проблем (таких как передвижение и использование рук) [84]. 5% людей с этим синдромом, однако, не имеют мутаций в означенном гене [64] и более того, не все люди с мутантной версией гена демонстрируют симптомы синдрома Ретта [75]. Мутации в этом гене также могут наблюдаться у людей с другими расстройствами развития, в том числе при аутизме [52]. Помимо этого, люди с РАС могут иметь мутации в генах FMR1, TSC1 и NF1, ассоциированных с такими генетическими заболеваниями, как синдром ломкой X-хромосомы (синдром Мартина-Белл), туберозный склероз и нейрофиброматоз [5].

Спонтанные мутации, возникающие во время развития гамет и зиготы и не присутствующие у родителей, являются важным фактором, способствующим развитию так называемого спорадического аутизма (возникающего у ребенка, в семье которого это расстройство ранее

не наблюдалось) [85]. Одной из таких мутаций является дупликация (удвоение) отрезка 7q11.23. Интересно отметить, что делеция (удаление) этого участка влечет за собой развитие синдрома Уильямса, который, в противоположность аутизму, характеризуется крайней социальностью [63]. Также влияние могут оказывать спонтанные мутации в группе генов, связанных с формированием синапсов [72].

Помимо непосредственно генетических факторов, эпигенетические (то есть связанные с экспрессией генов) факторы также могут быть вовлечены в развитие РАС. Например, Crespi и Vadcock высказали предположение, что некоторые аутистические черты могут быть вызваны изменением в импринтинге определенных генов (разнице в экспрессии в зависимости от того, от кого из родителей был унаследован ген): при аутизме наблюдаемые гены демонстрировали отцовский импринтинг, что вело к излишнему росту нейронов, в то время как гены у людей с шизофренией демонстрировали материнский импринтинг, что вело к недостаточному росту нейронов [29]. Другое исследование предлагает гипотезу дисрегуляции генов на X-хромосоме, экспрессируемых в мозге, в результате которой нарушается баланс экспрессии генов, а следовательно, и продукция белков, вовлеченных в деятельность мозга [51].

Пренатальные условия и родительский фактор

Существует также немало исследований негенетического влияния родителей и среды во время раннего развития на вероятность получения диагноза РАС. Одним из предложенных факторов явля-

ется дефицит витамина D у матери во время беременности, что неблагоприятно влияет на формирование мозга у плода [22]. Недостаток тиреоидных гормонов у матери также может оказывать влияние [78]. Помимо этого, была замечена некоторая связь между переживанием природных катастроф во время чувствительного периода и дальнейшим диагнозом РАС [17]. Ежедневное курение [50] и, по некоторым данным, принятие матерью талидомида [16] во время первого триместра беременности тоже может увеличивать вероятность развития РАС.

Возраст родителей может служить еще одним фактором, увеличивающим риск развития аутизма. Популяционный анализ, проведенный Reichenberg с соавторами [8] привел авторов к заключению, что немолодой возраст отца (старше 40 лет) оказывал значительное влияние на вероятность развития РАС у его детей: риск рождения ребенка с РАС у отцов старше 40 лет в 5.75 раз больше, чем у отцов младше 30 лет. Наиболее популярным объяснением этого феномена является предложенная Penrose [68] версия о том, что с возрастом в сперматоцитах накапливается большое количество «ошибок копирования» — *de novo*-мутаций, которые, как уже было сказано выше, являются одним из предполагаемых механизмов спонтанного развития РАС. Возраст матери тоже может иметь значение: показано, что риск рождения детей с РАС у матерей старше 35 лет на 30% выше, чем у более молодых [7]. В качестве объяснения механизма влияния этого фактора на развитие аутизма предложена теория об увеличении нестабильности тринуклеотидных повторов с возрастом: а именно, увеличивается вероятность того, что длина участка хромосо-

мы, состоящего из повторяющихся триплетов, увеличится и превысит границы нормы, ведя к развитию аномалий [55]. Не все исследования, однако, обнаруживают статистически значимое влияние возраста родителей на дальнейший диагноз РАС (например, см. [77]).

Еще одним фактором риска может быть раса матери: так, в двух американских исследованиях [30; 71] было замечено, что чернокожие иммигранты имели больший риск рождения детей с РАС, чем белокожие родители. К подобным же выводам пришло и менее специфичное шведское исследование, которое обнаружило трехкратное увеличение риска развития аутизма в тех случаях, когда мать была рождена вне Европы и Северной Америки [50]. Одной из причин может быть отсутствие иммунитета к инфекциям, встречающимся в стране, в которую иммигрировала мать, что приводит к осложнениям во время беременности [45].

Условия пренатального развития и рождения также могут коррелировать с риском РАС. Преждевременное рождение (раньше 35-й недели) [77] и дистресс плода [69] связаны с повышенным риском развития РАС. Помимо этого, низкое значение оценки состояния новорожденного по шкале Апгар (<7) также может являться предиктором диагноза РАС [50].

Центральная нервная система: структурный фактор

Известны данные об аномальном росте объема мозга: аутистичные дети часто рождаются с объемом мозга меньше среднего значения, однако в 70% случаев испытывают аномально усиленный рост мозгового объема в течение первых

двух лет жизни [28]. Позднее рост замедляется и во взрослые годы обычно не отличается от нормы [6]. Повышенный объем лобной доли, однако, может наблюдаться уже в младенческом возрасте [23]. В дополнение к этому, было замечено, что в некоторых зонах толщина и нейронная плотность коры могут быть повышены [1]. В частности, повышенный объем был замечен в лобной доле [6] и в принадлежащей ей префронтальной зоне коры [23]. Подтверждая последнее, более позднее исследование обнаружило, что число нейронов в префронтальной коре у аутистичных детей на 67% выше нормы [67]. Помимо лобной доли, повышенное количество серого вещества было отмечено в латеральной и медиальной части височной доли, в теменной доле, мозжечке и клауструме, и это сопровождалось пониженным количеством белого вещества [46]. Этот нарушенный баланс белого и серого вещества может быть анатомической основой симптомов классического аутизма (там же).

Недостаток белого вещества по сравнению с типично развивающимися (ТР) людьми связан с так называемой проблемой «пониженной связности» (underconnectivity), которая считается одной из наиболее твердо установленных черт аутизма. Пониженной связностью называют меньшее количество структурных и функциональных связей между зонами коры по сравнению с нормой. Несколько исследований обнаружило уменьшенный объем моста — зоны, соединяющих два мозговых полушария — у людей с РАС [25; 34]. В дополнение к этому, было замечено, что низкое значение коэффициента фракционной анизотропии, означающее пониженную плотность белого вещества в этой области,

состояло в определенной связи с коэффициентом интеллекта и скоростью переработки информации [34]. Другим открытием является расстройство коннективности во фронтальной коре: есть основания полагать, что у людей с РАС количество локальных связей внутри лобной доли повышено и дезорганизовано, однако связей лобной доли с другими участками мозга меньше [28]. Имеются также сведения о пониженной коннективности в нижней правой фронтальной коре у детей с аутизмом [40].

*Центральная нервная система:
фактор активации*

Одной из главных черт аутизма и других РАС считается пониженная восприимчивость к эмоциям других людей и ухудшенное их распознавание. Это связывают, по одним данным, с *гипо*активацией [33], а по другим — с *гипер*активацией [43; 65] амигдалы — подкорковой структуры, участвующей в восприятии и продукции эмоций. Spenser и его коллеги [2] обнаружили пониженную активность участков, связанных с социальными и эмоциональными процессами: верхней височной извилины, орбитофронтальной коры, передней поясной коры и веретеновидной извилины. Интересно также, что такой же профиль активации был и у внешне здоровых сиблингов людей с РАС, но не у людей без случаев РАС в семье (там же). Подобным же образом, Wang с соавторами [73] в своем исследовании связали эмоциональный дефицит при аутизме с пониженной активацией в медиальной префронтальной коре и правой верхней височной извилине во время восприятия тона и выражения лица. Однако ими было замечено, что в случае конкретного указания на необхо-

димость фокусировать внимание на тоне и выражении лица, активность медиальной префронтальной коры может повыситься до уровня контрольной группы (там же). В другом эксперименте [66] также было обнаружено, что без прямой инструкции концентрироваться на эмоциях активность веретеновидной извилины (которую связывают с восприятием лиц) и префронтальной коры во время демонстрации фотографий людей у участников с РАС была ниже, в то время как активность предклинья была выше. Когда же во второй части эксперимента задание требовало назвать эмоции, изображенные на фотографиях, паттерны мозговой активации у группы с РАС не отличались от контрольной группы. Группа Critchley [87], однако, не обнаружила разницы в активации между этими двумя типами заданий: по их данным, активность веретеновидной извилины и амигдалы была меньше контрольной в обоих случаях. Также в эксперименте Koshino и др. [38] было замечено, что при восприятии лиц у людей с аутизмом активируется несколько иной участок веретеновидной извилины; это дает основания предполагать, что люди с аутизмом воспринимают лица скорее как неодушевленные предметы, нежели как что-то социально значимое. Это может объясняться меньшей функциональной связностью, то есть пониженной синхронизацией активации, с зонами лобных долей [38]. Однако существует вероятность того, что пониженная активация эмоциональных центров, может компенсироваться повышенной активацией префронтальной коры [83].

Пониженная функциональная связность была замечена и при выполнении других заданий: в системе речевых

структур при восприятии предложений [74] между фронтальной и зрительной корой при выполнении задания на зрительно-моторную координацию [78] и между фронтальной и теменной корой при тестировании исполнительных функций [39]. Также пониженная синхронизация была замечена между зонами мозга, отвечающими за пространственное мышление [61], языковыми зонами в заданиях на понимание предложений [80] и при просмотре мультфильмов с неодушевленными геометрическими фигурами, ведущими себя «осмысленно» — т.е. в заданиях на теорию ума [18]. Небезынтересно, что в последнем задании (хотя участники с аутизмом демонстрировали меньшую активацию в зонах, обычно связываемых с ментализацией или способностью понимать психологический подтекст поведения другого индивида), активность одной зоны более низкого порядка — экстрастриарной коры — при просмотре роликов с «осмысленным» движением повышалась у обеих групп, однако была нарушена функциональная связь этой зоны с верхней височной бороздой, вовлеченной в восприятие биологического движения и ментализацию. Авторы исследования высказывают предположение, что дефицит теории ума при аутизме связан с нарушением интеграции между зонами низшего и высшего порядка [18].

Иные паттерны мозговой активации также отмечены при выполнении тестов рабочей памяти, во время которых участники с аутизмом демонстрировали большую активацию в зонах правой теменной доли и значительно большую — в затылочной, в противовес контрольной группе, которая в основном демонстрировала большую активацию в левой

теменной коре [38]. Исходя из этого, можно предположить, что группа людей с аутизмом использовала в основном визуальные данные для запоминания информации, а то время как контрольная группа больше рассчитывала на вербальные [38]. Подобным же образом, по данным Kana и др. [80] люди с аутизмом задействовали зрительную кору при осмысливании предложений как низкой, так и высокой вообразимости, в то время как у контрольной группы активация зрительных зон была замечена только при чтении предложений высокой вообразимости.

Физиологические характеристики

Hutt и др. [12] предположили, что люди с аутизмом находятся в состоянии хронически повышенного возбуждения; это находит подтверждение в современных исследованиях. В частности, тот хорошо установленный факт, что люди с аутизмом избегают смотреть в глаза, концентрируя взгляд на других частях лица (см. например, [14]), может объясняться перевозбуждением: при взгляде на область глаз у участников с РАС наблюдалась повышенная активность амигдалы, ответственной за эмоциональные реакции на стимулы [43], что может быть индикатором повышенной социальной тревожности [83]. Hirstein, Iversen и Ramachandran [47] высказывают предположение, что автоматическая регуляция симпатической нервной системы амигдалой у людей с РАС нарушена, и с целью ее регуляции люди с РАС используют самостимуляцию. Нарушение контроля симпатической системы также объясняет тот факт, что у людей с РАС социально-значимые стимулы не вызывают сильной эмоциональной ре-

акции — эта значимость стимулов просто не могла быть «выучена» [47]. Например, участники с РАС демонстрировали меньшую электропроводность кожи в качестве реакции на эмоциональные стимулы (лица) нежели участники без психиатрических заболеваний [35] и люди с синдромом Вильямса [76]. Подобным же образом, эмоционально позитивные социальные стимулы не вызывали у группы с РАС ускорения сердцебиения, присутствующего в реакции ТР людей на эти же стимулы [60].

Не все исследования, однако, подтверждают вышеназванную гипотезу: например, Levine и др. [70] не обнаружили разницы между уровнями возбуждения в стрессовых социальных ситуациях у РАС и контрольной группы.

Иммунная система

Патологии иммунной системы при аутизме были замечены достаточно давно [53; 86]. В числе этих патологий — пониженная активность естественных киллеров [88], пониженный уровень лимфоцитов определенных типов [32] и повышенный уровень некоторых цитокинов, связанных с воспалительными процессами в ЦНС [36; 56]. По данным Ashwood и др. [37] последнее имеет связь с нарушениями коммуникации и поведения, в то время как пониженный уровень *противовоспалительных* цитокинов способствовал ухудшению симптомов РАС [31]. Помимо этого, Garbett и др. [54] отмечали у людей с РАС усиленную экспрессию генов, связанных с иммунной системой. Разные исследовательские группы обнаружили, что у людей с РАС по сравнению с людьми без этого диагноза в плазме крови повышен уровень аутоантител, нацеленных на различные компоненты собственной

ЦНС [21], в том числе на мозжечок, таламус, гипоталамус, лимбическую систему [21], серотониновые рецепторы [82], различные белки, связанные с формированием и функционированием нейроглии [9; 24], — равно как и нейрон-специфичных антител [9].

Кроме того, риск развития характерных для РАС черт повышается, если во время пренатального развития плод подвергался действию определенных материнских антител, нацеленных против белков формирующейся ЦНС плода [19; 58]. Это может затрагивать, в частности, раздражимость (в т. ч. агрессивное поведение и самоповреждение), развитие языка [19], режим сна и бодрствования и адаптивность [10]. Кроме того, существует версия, что уже упоминавшийся увеличенный объем мозга при РАС также связан с действием материнских антител [59]. Достоверность связи между повышенным уровнем материнских антител и развитием аутизма, по имеющимся у данного автора материалам, остается невыясненной, но имеются предположения, что материнские антитела пересекают плаценту и препятствуют нормальному формированию нервной системы [58].

Пищеварительная система

Ряд исследований указывает на распространенность патологий желудочно-кишечного тракта у людей с РАС [49]. Ввиду недавних исследований так называемой кишечно-мозговой оси (*gut-brain axis*) — двусторонней коммуникации мозга и кишечника, влияющей на поведение и когнитивные функции [61] — возникло мнение, что аномалии ЖКТ могут иметь отношение к симптомам аутизма. Более того, тяжесть симптомов

РАС, таких как раздражимость, тревожность и социальное отчуждение, коррелирует с тяжестью определенных ЖК проблем [42].

ЖКТ-аномалии, замеченные при аутизме, включают в себя: наличие патогенных бактерий, таких как *Sutterella Wadsworthensis* [11] и *Clostridium bolteae* [3], пониженная активность пищеварительных ферментов [48], повышенная кишечная проницаемость [4, однако см. 79], частые кишечные инфекции [79] и другие. Противоположные проблемам с ЖКТ, в частности, нормализация кишечной флоры, по некоторым данным, облегчает симптомы аутизма [41; 81], однако, точный механизм этого облегчения остается большей частью на уровне спекуляций. Одним из объяснений может являться дискомфорт, вызываемый ЖК проблемами, и, следовательно, облегчение этого дискомфорта может вызывать улучшение самочувствия и вместе с этим — поведения [49].

Заключение

Данная статья представляет собой обзор лишь малой части исследований природы симптомов и причин РАС — попытка осветить их все в одной статье была бы попыткой объять необъятное ввиду крайней обширности этой сферы исследований.

Незатронутыми остались темы гормонов и нейротрансмиттеров, комор-

бидности, митохондриальной дисфункции и многие другие направления исследований. Освещенные же направления затронуты лишь частично, поскольку автор ставила своей целью лишь общее ознакомление читателей с частью вопросов, освещаемых в англоязычной литературе по теме этиологии аутизма в данных сферах, и текущим положением дел в исследованиях этого направления.

Из всего представленного здесь наиболее успешными и активными направлениями являются изучение пониженной структурной и функциональной связности, в то время как исследования связи расстройств пищеварительной системы и симпатической системы с симптомами аутизма более противоречивы.

Генетические исследования идентифицируют множество потенциально связанных с РАС генов, но большинство из них характерны только для 1-2% людей с РАС, хотя они и могут объяснять некоторые симптомы.

В сферах исследований иммунной системы, строения, работы и развития ЦНС и влияния среды также имеются определенные успехи, но далеко не все открытия в этих областях подтверждались дальнейшими исследованиями.

Последующие статьи могут фокусироваться как на более глубоком изложении исследований, кратко описанных в этой статье, так и на не затронутых в этой работе направлениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. A clinicopathological study of autism / Bailey A. [et al.] // Brain. 1998. Vol. 121, № 5. P. 889—905.
2. A novel functional brain imaging endophenotype of autism: the neural response to facial expression of emotion / Spencer M.D. [et al.] // Trans. Psychiatry. 2011. Vol. 1, e19. P. 1—7. doi: 10.1038/tp.2011.18.

3. A vaccine and diagnostic target for *Clostridium botulinum*, an autism-associated bacterium / Pequegnat B. [et al.] // *Vaccine*. 2013. Vol. 31, № 26. P. 2787—2790. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.04.018.
4. Abnormal intestinal permeability in children with autism / D'Eufemia P. [et al.] // *Acta Paediatr*. 1996. Vol. 85, № 9. P. 1076—1079.
5. *Abrahams B.S., Geschwind D.H.* Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology // *Nat Rev Genet*. 2008. Vol. 9, № 5. P. 341—355.
6. Accelerated maturation of white matter in young children with autism: a high b value DWI study / Ben Bashat D. [et al.] // *Neuroimage*. 2007. Vol. 37, № 1. P. 40—47.
7. Advancing Maternal Age Is Associated With Increasing Risk for Autism: A Review and Meta-Analysis / Sandin S. [et al.] // *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2012. Vol. 51, № 5, e471. P. 477—486..
8. Advancing paternal age and autism / A. Reichenberg [et al.] // *Archives of Genetic Psychiatry*. 2006. Vol. 63, № 9. P. 1026—1032. doi: 10.1001/archpsyc.63.9.1026.
9. Antibodies to neuron-specific antigens in children with autism: possible cross-reaction with encephalitogenic proteins from milk, *Chlamydia pneumoniae* and *Streptococcus group A* / Vojdani A. [et al.] // *J. Neuroimmunol*. 2002. Vol. 129, № 1—2. P. 168—177.
10. Anti-brain antibodies are associated with more severe cognitive and behavioral profiles in Italian children with Autism Spectrum Disorder / Piras I.S. [et al.] // *Brain, behavior, and immunity*. 2014. Vol. 38. P. 91—99. doi: 10.1016/j.bbi.2013.12.020.
11. Application of Novel PCR-Based Methods for Detection, Quantitation, and Phylogenetic Characterization of *Sutterella* Species in Intestinal Biopsy Samples from Children with Autism and Gastrointestinal Disturbances [Electronic resource] / Williams B.L. [et al.] // *mBio*. 2012. Vol. 3, № 1, e00261-00211. doi: 10.1128/mBio.00261-11. URL: <http://mbio.asm.org/content/3/1/e00261-11.full.pdf&> (дата обращения: 15.12.2014).
12. Arousal and Childhood Autism / Hutt, C. [et al.] // *Nature*. 1964. Vol. 204, № 4961. P. 908—909.
13. *Asperger H.* Die 'Autistischen Psychopathen' im Kindesalter // *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. 1944. Vol. 117, № 1ю P. 76—136.
14. Atypical reflexive gaze patterns on emotional faces in autism spectrum disorders / Klie-mann D. [et al.] // *J. Neurosci*. 2010. Vol. 30, № 37. P. 12281—12287. doi: 10.1523/jneurosci.0688-10.2010.
15. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study / Bailey A. [et al.] // *Psychol. Med*. 1995. Vol. 25, № 1. P. 63—77.
16. Autism in thalidomide embryopathy: a population study / Stromland, K. [et al.] // *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1994. Vol. 36, № 4. P. 351—356. doi: 10.1111/j.1469-8749.1994.tb11856.x.
17. Autism prevalence following prenatal exposure to hurricanes and tropical storms in Louisiana / Kinney D.K. [et al.] // *J. Autism Dev. Disord*. 2008. Vol. 38, № 3. P. 481—488. doi: 10.1007/s10803-007-0414-0.
18. Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes / Castelli F. [et al.] // *Brain*. 2002. Vol. 125, № 8. P. 1839—1849.

19. Behavioral Correlates of Maternal Antibody Status Among Children with Autism / Braunschweig D. [et al.] // Journal of Autism and Developmental Disorders. 2012. Vol. 42, № 7. P. 1435—1445. doi: 10.1007/s10803-011-1378-7.
20. *Bleuler E.* Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien // Handbuch der Psychiatrie / Ed. G. Aschaffenburg. 1911, Leipzig: Deuticke. P. 1—420.
21. Brain-Specific Autoantibodies in the Plasma of Subjects with Autistic Spectrum Disorder / Cabanlit M. [et al.] // Annals of the New York Academy of Sciences. 2007. Vol. 1107, № 1. P. 92—103. doi: 10.1196/annals.1381.010.
22. *Cannell J.J.* Autism and vitamin D // Med Hypotheses. 2008. Vol. 70, № 4. P. 750—759. doi: 10.1016/j.mehy.2007.08.016.
23. Cerebral Lobes in Autism: Early Hyperplasia and Abnormal Age Effects. Carper R.A. [et al.] // NeuroImage. 2002. Vol. 16, № 4. P. 1038—1051. doi: <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2002.1099>.
24. Circulating autoantibodies to neuronal and glial filament proteins in autism. Singh V.K. [et al.] // *Pediatr Neurol*. 1997. Vol. 17, № 1. P. 88—90.
25. Corpus Callosum Morphometrics in Young Children with Autism Spectrum Disorder / Boger-Megiddo I. [et al.] // Journal of Autism and Developmental Disorders. 2006. Vol. 36, № 6. P. 733—739. doi: 10.1007/s10803-006-0121-2.
26. Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity / Just M.A. [et al.] // *Brain*. 2004. Vol. 127, № Pt 8. P. 1811—1821. doi: 10.1093/brain/awh199.
27. Cortical underconnectivity coupled with preserved visuospatial cognition in autism: Evidence from an fMRI study of an embedded figures task / Damarla S.R. [et al.] // *Autism Research*. 2010. Vol. 3, № 5. P. 273—279.
28. *Courchesne E., Pierce K.* Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: local over-connectivity but long-distance disconnection // *Current Opinion in Neurobiology*. 2005. Vol. 15, № 2. P. 225—230. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.001>.
29. *Crespi B., Badcock C.* Psychosis and autism as diametrical disorders of the social brain // *Behav. Brain Sci*. 2008. Vol. 31, № 3. P. 241—261; discussion 261—320. doi: 10.1017/s0140525x08004214.
30. *Croen L.A., Grether J.K., Selvin S.* Descriptive epidemiology of autism in a California population: who is at risk? // *J. Autism Dev. Disord*. 2002. Vol. 32, № 3. P. 217—224.
31. Decreased transforming growth factor beta1 in autism: A potential link between immune dysregulation and impairment in clinical behavioral outcomes / Ashwood P. [et al.] // *Journal of Neuroimmunology*. 2008. Vol. 204, № 1. P. 149—153. doi: 10.1016/j.jneuroim.2008.07.006.
32. *Denney D.R., Frei B.W., Gaffney G.R.* Lymphocyte subsets and interleukin-2 receptors in autistic children // *J Autism Dev Disord*. 1996. Vol. 26, № 1. P. 87—97.
33. Differential activation of the amygdala and the 'social brain' during fearful face-processing in Asperger Syndrome / Ashwin C. [et al.] // *Neuropsychologia*. 2007. Vol. 45, № 1. P. 2—14. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.04.014.
34. Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in Autism / Alexander A.L. [et al.] // *NeuroImage*. 2007. Vol. 34, № 1. P. 61—73. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.08.032>.

35. Electrodermal reactivity to emotion processing in adults with autistic spectrum disorders / Hubert B.E. [et al.] // *Autism*. 2009. Vol. 13, № 1. P. 9—19.
36. Elevated immune response in the brain of autistic patients / Li X. [et al.] // *J. Neuroimmunol*. 2009. Vol. 207, № 1—2. P. 111—116.
37. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome / Ashwood P. [et al.] // *Brain Behav Immun*. 2011. Vol. 25, № 1. P. 40—45. doi: 10.1016/j.bbi.2010.08.003.
38. fMRI Investigation of Working Memory for Faces in Autism: Visual Coding and Underconnectivity with Frontal Areas / Koshino, H. [et al.] // *Cerebral Cortex*. 2008. Vol. 18, № 2. P. 289—300.
39. Functional and Anatomical Cortical Underconnectivity in Autism: Evidence from an fMRI Study of an Executive Function Task and Corpus Callosum Morphometry / Just M.A. [et al.] // *Cerebral Cortex*. 2007. Vol. 17, № 4. P. 951—961.
40. Functional Connectivity of the Inferior Frontal Cortex Changes with Age in Children with Autism Spectrum Disorders: A fcMRI Study of Response Inhibition / Lee P.S. [et al.] // *Cerebral Cortex*. 2009. Vol. 19, № 8. P. 1787—1794.
41. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism — comparisons to typical children and correlation with autism severity [Electronic resource] / Adams J.B. [et al.] // *BMC Gastroenterol*. 2011. Vol. 11. doi: 10.1186/1471-230x-11-22. URL: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-230X-11-22.pdf> (дата обращения: 15.12.2014).
42. Gastrointestinal Symptoms in a Sample of Children with Pervasive Developmental Disorders / Nikolov R. [et al.] // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2009. Vol. 39, № 3. P. 405—413. doi: 10.1007/s10803-008-0637-8.
43. Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism / Dalton K.M. [et al.] // *Nat Neurosci*. 2005. Vol. 8, № 4. P. 519—526. doi: 10.1038/nn1421.
44. Genetics and child psychiatry: II Empirical research findings / Rutter M. [et al.] // *J Child Psychol Psychiatry*. 1999. Vol. 40, № 1. P. 19—55.
45. Gillberg C., Schaumann H., Gillberg I.C. Autism in immigrants: children born in Sweden to mothers born in Uganda // *Journal of Intellectual Disability Research*. 1995. Vol. 39, № 2. P. 141—144. doi: 10.1111/j.1365-2788.1995.tb00482.x.
46. Gray and white matter imbalance — typical structural abnormality underlying classic autism? / Bonilha L. [et al.] // *Brain Dev*. 2008. Vol. 30, № 6. P. 396—401. doi: 10.1016/j.braindev.2007.11.006.
47. Hirstein W., Iversen P., Ramachandran V.S. Autonomic responses of autistic children to people and objects // *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*. 2001. Vol. 268, № 1479. P. 1883—1888.
48. Horvath K., Perman J.A. Autism and gastrointestinal symptoms // *Curr Gastroenterol Rep*. 2002. Vol. 4, № 3. P. 251—258.
49. Hsiao E.Y. Gastrointestinal issues in autism spectrum disorder // *Harv Rev Psychiatry*. 2014. Vol. 22, № 2. P. 104—111. doi: 10.1097/hrp.0000000000000029.
50. Hultman C.M., Sparen P., Cnattingius S. Perinatal risk factors for infantile autism [Electronic resource] // *Epidemiology*. 2002. Vol. 13, № 4, P. 417—423. URL: [122](http://jour-</div><div data-bbox=)

- nals.lww.com/epidem/Abstract/2002/07000/Perinatal_Risk_Factors_for_Infantile_Autis.9.aspx (дата обращения: 15.12.2014).
51. Hypothesis: dysregulation of methylation of brain-expressed genes on the X chromosome and autism spectrum disorders / Jones J.R. [et al.] // *Am J Med Genet A*. 2008. Vol. 146A, № 17. P. 2213—2220.
52. Identification of MeCP2 mutations in a series of females with autistic disorder / Carney R.M. [et al.] // *Pediatr Neurol*. 2003. Vol. 28, № 3. P. 205—211.
53. Immune abnormalities in patients with autism / Warren, R.P., et al. // *J Autism Dev Disord*. 1986. Vol. 16, № 2. P. 189—197.
54. Immune transcriptome alterations in the temporal cortex of subjects with autism / Garbett K. [et al.] // *Neurobiol Dis*. 2008. Vol. 30, № 3. P. 303—311. doi: 10.1016/j.nbd.2008.01.012.
55. Increased trinucleotide repeat instability with advanced maternal age / Kaytor M.D. [et al.] // *Hum Mol Genet*. 1997. Vol. 6, № 12. P. 2135—2139.
56. *Jyonouchi H., Sun S., Itokazu N.* Innate immunity associated with inflammatory responses and cytokine production against common dietary proteins in patients with autism spectrum disorder // *Neuropsychobiology*. 2002. Vol. 46, № 2. P. 76—84.
57. *Kanner L.* Autistic disturbances of affective contact // *Nervous Child*. 1943. Vol. 2. P. 217—250.
58. Maternal antibrain antibodies in autism / Zimmerman A.W. [et al.] // *Brain Behav Immun*. 2007. Vol. 21, № 3. P. 351—357. doi: 10.1016/j.bbi.2006.08.005.
59. Maternal autoantibodies are associated with abnormal brain enlargement in a subgroup of children with autism spectrum disorder / Nordahl C.W. [et al.] // *Brain Behav Immun*. 2013. Vol. 30, P. 61—65. doi: 10.1016/j.bbi.2013.01.084.
60. *Mathersul D., McDonald S., Rushby J.A.* Automatic facial responses to briefly presented emotional stimuli in autism spectrum disorder // *Biological Psychology*. 2013. Vol. 94, № 2. P. 397—407. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.08.004>.
61. *Mayer E.A.* Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication // *Nature reviews. Neuroscience*. 2011. Vol. 12, № 8. P. 453—466. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn3071>.
62. *Mehta S.Q., Nurmi E.L.* Genetic pathways to autism spectrum disorders // *Neuropsychiatry*. 2013. Vol. 3, № 2. P. 193—207. doi: 10.2217/np.13.16.
63. Multiple Recurrent De Novo CNVs, Including Duplications of the 7q11.23 Williams Syndrome Region, Are Strongly Associated with Autism / Sanders S. J. [et al.] // *Neuron*. 2011. Vol. 70, № 5. P. 863—885. doi: 10.1016/j.neuron.2011.05.002.
64. *Neul J.L.* The relationship of Rett syndrome and MECP2 disorders to autism // *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2012. Vol. 14, № 3. P. 253—262.
65. Neural activation to emotional faces in adolescents with autism spectrum disorders / Weng S.J. [et al.] // *J. Child Psychol Psychiatry*. 2011. Vol. 52, № 3. P. 296—305. doi: 10.1111/j.1469-7610.2010.02317.x.
66. Neural correlates of facial affect processing in children and adolescents with autism spectrum disorder / Wang A.T. [et al.] // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004. Vol. 43, № 4. P. 481—490. doi: 10.1097/00004583-200404000-00015.

67. Neuron number and size in prefrontal cortex of children with autism / Courchesne E. [et al.] // JAMA. 2011. Vol. 306, № 18. P. 2001—2010. doi: 10.1001/jama.2011.1638.
68. Penrose L.S. Parental Age and Mutation // The Lancet. 1955. Vol. 266, № 6885. P. 312—313. doi: 10.1016/S0140-6736(55)92305-9.
69. Perinatal factors and the development of autism: A population study / Glasson E.J. [et al.] // Archives of General Psychiatry. 2004. Vol. 61, № 6. P. 618—627. doi: 10.1001/archpsyc.61.6.618.
70. Physiologic arousal to social stress in children with Autism Spectrum Disorders: A pilot study / Levine T.P. [et al.] // Research in Autism Spectrum Disorders. 2012. Vol. 6, № 1. P. 177—183. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rasd.2011.04.003>.
71. Prevalence of autism in Missouri: changing trends and the effect of a comprehensive state autism project / Hillman R.E. [et al.] // Mo Med. 2000. Vol. 97, № 5. P. 159—163.
72. Rare de novo variants associated with autism implicate a large functional network of genes involved in formation and function of synapses / Gilman S.R. [et al.] // Neuron. 2011. Vol. 70, № 5. P. 898—907. doi: 10.1016/j.neuron.2011.05.021.
73. Reading affect in the face and voice: Neural correlates of interpreting communicative intent in children and adolescents with autism spectrum disorders / Wang A. [et al.] // Archives of General Psychiatry. 2007. Vol. 64, № 6. P. 698—708. doi: 10.1001/archpsyc.64.6.698.
74. Reduced functional connectivity between V1 and inferior frontal cortex associated with visuomotor performance in autism / Villalobos M.E. [et al.] // NeuroImage. 2005. Vol. 25, № 3. P. 916—925. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.12.022>.
75. Rett syndrome and beyond: recurrent spontaneous and familial MECP2 mutations at CpG hotspots / Wan M. [et al.] // Am J Hum Genet. 1999. Vol. 65, № 6. P. 1520—1529. doi: 10.1086/302690.
76. Riby D.M., Whittle L., Doherty-Sneddon G. Physiological reactivity to faces via live and video-mediated communication in typical and atypical development // Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology. 2012. Vol. 34, № 4. P. 385—395. doi: 10.1080/13803395.2011.645019.
77. Risk Factors for Autism: Perinatal Factors, Parental Psychiatric History, and Socioeconomic Status / Larsson H.J. [et al.] // American Journal of Epidemiology. 2005. Vol. 161, № 10. P. 916—925. doi: 10.1093/aje/kwi123.
78. Roman G.C. Autism: transient in utero hypothyroxinemia related to maternal flavonoid ingestion during pregnancy and to other environmental antithyroid agents // J Neurol Sci. 2007. Vol. 262, № 1—2. P. 15—26. doi: 10.1016/j.jns.2007.06.023.
79. Samsam M., Ahangari R., Naser S.A. Pathophysiology of autism spectrum disorders: Revisiting gastrointestinal involvement and immune imbalance // World Journal of Gastroenterology : WJG. 2014. Vol. 20, № 29. P. 9942—9951. doi: 10.3748/wjg.v20.i29.9942.
80. Sentence comprehension in autism: thinking in pictures with decreased functional connectivity / Kana R.K. [et al.] // Brain. 2006. Vol. 129, № 9. P. 2484—2493.
81. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism / Sandler R.H. [et al.] // J Child Neurol. 2000. Vol. 15, № 7. P. 429—435.

82. *Singh V.K., Singh E.A., Warren R.P.* Hyperserotoninemia and serotonin receptor antibodies in children with autism but not mental retardation // *Biol Psychiatry*. 1997. Vol. 41, № 6. P. 753—755. : 10.1016/s0006-3223(96)00522-7.
83. Social-cognitive, physiological, and neural mechanisms underlying emotion regulation impairments: understanding anxiety in autism spectrum disorder / *White S.W.* [et al.] // *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2014. Vol. 39, № 0. P. 22—36. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2014.05.012>.
84. Specific mutations in methyl-CpG-binding protein 2 confer different severity in Rett syndrome / *Neul J.L.* [et al.] // *Neurology*. 2008. Vol. 70, № 16. P. 1313—1321. doi: 10.1212/01.wnl.0000291011.54508.aa.
85. Structural Variation of Chromosomes in Autism Spectrum Disorder / *Marshall C.R.* [et al.] // *The American Journal of Human Genetics*. 2008. Vol. 82, № 2. P. 477—488. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2007.12.009>.
86. *Stubbs E.G., Crawford M.L.* Depressed lymphocyte responsiveness in autistic children // *J. Autism Child Schizophr*. 1977. Vol. 7, № 1. P. 49—55.
87. The functional neuroanatomy of social behaviour: changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions / *Critchley H.D.* [et al.] // *Brain*. 2000. Vol. 123 (Pt 11), № P. 2203—2212.
88. *Warren R.P., Foster A.N.N., Margaretten N.C.* Reduced Natural Killer Cell Activity in Autism // *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1987. Vol. 26, № 3. P. 333—335. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/00004583-198705000-00008>.

Aetiology of autism spectrum disorders

K.N. Vinogradova

*student of BSc Psychology and Language Sciences, University College London,
University of London, Great Britain,
K.vinogradova.12@ucl.ac.uk*

Autism spectrum disorders (ASD) are a very current problem in the modern age. There exist a wide range of theories regarding the aetiology of ASD: from social explanations to biological ones. This review paper is aimed at introducing the reader to some of the research directions in this field. It describes some of the studies on the following kinds of factors: genetic and prenatal factors, factors, related to the structure and functioning of the nervous and immune systems, as well as gastrointestinal factors.

Keywords: autism, autism spectrum disorders (ASD), aetiology of ASD, foreign literature, review of literature.

REFERENCES

1. A clinicopathological study of autism. Bailey A. [et al.]. *Brain*, 1998. Vol. 121, no. 5, pp. 889—905.
2. A novel functional brain imaging endophenotype of autism: the neural response to facial expression of emotion. Spencer M.D. [et al.]. *Transl Psychiatry*, 2011. Vol. 1, e19, pp. 1—7. doi: 10.1038/tp.2011.18.
3. A vaccine and diagnostic target for *Clostridium botulinum*, an autism-associated bacterium. Pequegnat B. [et al.]. *Vaccine*, 2013. Vol. 31, no. 26, pp. 2787—2790. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.04.018.
4. Abnormal intestinal permeability in children with autism. D'Eufemia P. [et al.]. *Acta Paediatr*, 1996. Vol. 85, no. 9, pp. 1076—1079.
5. Abrahams B.S., Geschwind D.H. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat. Rev. Genet*, 2008. Vol. 9, no. 5, pp. 341—355.
6. Accelerated maturation of white matter in young children with autism: a high b value DWI study. Ben Bashat D. [et al.]. *Neuroimage*, 2007. Vol. 37, no. 1, pp. 40—47.
7. Advancing Maternal Age Is Associated With Increasing Risk for Autism: A Review and Meta-Analysis. Sandin S. [et al.]. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2012. Vol. 51, no. 5, e471, pp. 477—486..
8. Advancing paternal age and autism. A. Reichenberg [et al.]. *Archives of Genetic Psychiatry*, 2006. Vol. 63, no. 9, pp. 1026—1032. doi: 10.1001/archpsyc.63.9.1026.
9. Antibodies to neuron-specific antigens in children with autism: possible cross-reaction with encephalitogenic proteins from milk, *Chlamydia pneumoniae* and *Streptococcus* group A. Vojdani A. [et al.]. *J. Neuroimmunol*, 2002. Vol. 129, no. 1—2, pp. 168—177.

10. Anti-brain antibodies are associated with more severe cognitive and behavioral profiles in Italian children with Autism Spectrum Disorder. Piras I.S. [et al.]. *Brain, behavior, and immunity*, 2014. Vol. 38, pp. 91—99. doi: 10.1016/j.bbi.2013.12.020.
11. Application of Novel PCR-Based Methods for Detection, Quantitation, and Phylogenetic Characterization of *Sutterella* Species in Intestinal Biopsy Samples from Children with Autism and Gastrointestinal Disturbances [Electronic resource]. Williams B.L. [et al.]. *mBio*, 2012. Vol. 3, no. 1, e00261-00211. doi: 10.1128/mBio.00261-11. URL: <http://mbio.asm.org/content/3/1/e00261-11.full.pdf&> (дата обращения: 15.12.2014).
12. Arousal and Childhood Autism. Hutt, C. [et al.]. *Nature*, 1964. Vol. 204, no. 4961, pp. 908—909.
13. Asperger H. Die 'Autistischen Psychopathen' im Kindesalter. *Archiv fur Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 1944. Vol. 117, no. 1ю P. 76—136.
14. Atypical reflexive gaze patterns on emotional faces in autism spectrum disorders. Kliemann D. [et al.]. *J. Neurosci*, 2010. Vol. 30, no. 37, pp. 12281—12287. doi: 10.1523/jneurosci.0688-10.2010.
15. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. Bailey A. [et al.]. *Psychol. Med.*, 1995. Vol. 25, no. 1, pp. 63—77.
16. Autism in thalidomide embriopathy: a population study. Stromland, K. [et al.]. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 1994. Vol. 36, no. 4, pp. 351—356. doi: 10.1111/j.1469-8749.1994.tb11856.x.
17. Autism prevalence following prenatal exposure to hurricanes and tropical storms in Louisiana. Kinney D.K. [et al.]. *J. Autism Dev Disord*, 2008. Vol. 38, no. 3, pp. 481—488. doi: 10.1007/s10803-007-0414-0.
18. Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. Castelli F. [et al.]. *Brain*, 2002. Vol. 125, no. 8, pp. 1839—1849.
19. Behavioral Correlates of Maternal Antibody Status Among Children with Autism. Braunschweig D. [et al.]. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2012. Vol. 42, no. 7, pp. 1435—1445. doi: 10.1007/s10803-011-1378-7.
20. Bleuler E. Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien. *Handbuch der Psychiatrie*. G. Aschaffenburg, ed. 1911, Leipzig: Deuticke, pp. 1—420.
21. Brain-Specific Autoantibodies in the Plasma of Subjects with Autistic Spectrum Disorder. Cabanlit M. [et al.]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2007. Vol. 1107, no. 1, pp. 92—103. doi: 10.1196/annals.1381.010.
22. Cannell J.J. Autism and vitamin D. *Med Hypotheses*, 2008. Vol. 70, no. 4, pp. 750—759. doi: 10.1016/j.mehy.2007.08.016.
23. Cerebral Lobes in Autism: Early Hyperplasia and Abnormal Age Effects . Carper R.A. [et al.]. *NeuroImage*, 2002. Vol. 16, no. 4, pp. 1038—1051. doi: <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2002.1099>.
24. Circulating autoantibodies to neuronal and glial filament proteins in autism. Singh V.K. [et al.]. *Pediatr. Neurol.*, 1997. Vol. 17, no. 1, pp. 88—90.
25. Corpus Callosum Morphometrics in Young Children with Autism Spectrum Disorder. Boger-Megiddo I. [et al.]. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2006. Vol. 36, no. 6, pp. 733—739. doi: 10.1007/s10803-006-0121-2.
26. Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. Just M.A. [et al.]. *Brain*, 2004. Vol. 127, no. Pt 8, pp. 1811—1821. doi: 10.1093/brain/awh199.

27. Cortical underconnectivity coupled with preserved visuospatial cognition in autism: Evidence from an fMRI study of an embedded figures task. Damarla S.R. [et al.]. *Autism Research*, 2010. Vol. 3, no. 5, pp. 273—279.
28. Courchesne E., Pierce K. Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: local over-connectivity but long-distance disconnection. *Current Opinion in Neurobiology*, 2005. Vol. 15, no. 2, pp. 225—230. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.001>.
29. Crespi B., Badcock C. Psychosis and autism as diametrical disorders of the social brain. *Behav. Brain. Sci.*, 2008. Vol. 31, no. 3, pp. 241—261; discussion 261—320. doi: [10.1017/s0140525x08004214](http://dx.doi.org/10.1017/s0140525x08004214).
30. Croen L.A., Grether J.K., Selvin S. Descriptive epidemiology of autism in a California population: who is at risk? *J. Autism Dev. Disord.*, 2002. Vol. 32, no. 3, pp. 217—224.
31. Decreased transforming growth factor beta1 in autism: A potential link between immune dysregulation and impairment in clinical behavioral outcomes. Ashwood P. [et al.]. *Journal of Neuroimmunology*, 2008. Vol. 204, no. 1, pp. 149—153. doi: [10.1016/j.jneuroim.2008.07.006](http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2008.07.006).
32. Denney D.R., Frei B.W., Gaffney G.R. Lymphocyte subsets and interleukin-2 receptors in autistic children. *J. Autism Dev. Disord.*, 1996. Vol. 26, no. 1, pp. 87—97.
33. Differential activation of the amygdala and the 'social brain' during fearful face-processing in Asperger Syndrome. Ashwin C. [et al.]. *Neuropsychologia*, 2007. Vol. 45, no. 1, pp. 2—14. doi: [10.1016/j.neuropsychologia.2006.04.014](http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.04.014).
34. Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in Autism. Alexander A.L. [et al.]. *NeuroImage*, 2007. Vol. 34, no. 1, pp. 61—73. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.08.032>.
35. Electrodermal reactivity to emotion processing in adults with autistic spectrum disorders / Hubert B.E. [et al.]. *Autism*, 2009. Vol. 13, no. 1, pp. 9—19.
36. Elevated immune response in the brain of autistic patients. Li X. [et al.]. *J Neuroimmunol*, 2009. Vol. 207, no. 1—2, pp. 111—116.
37. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. Ashwood P. [et al.]. *Brain. Behav. Immun.*, 2011. Vol. 25, no. 1, pp. 40—45. doi: [10.1016/j.bbi.2010.08.003](http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2010.08.003).
38. FMRI Investigation of Working Memory for Faces in Autism: Visual Coding and Underconnectivity with Frontal Areas. Koshino, H. [et al.]. *Cerebral Cortex*, 2008. Vol. 18, no. 2, pp. 289—300.
39. Functional and Anatomical Cortical Underconnectivity in Autism: Evidence from an fMRI Study of an Executive Function Task and Corpus Callosum Morphometry. Just M.A. [et al.]. *Cerebral Cortex*, 2007. Vol. 17, no. 4, pp. 951—961.
40. Functional Connectivity of the Inferior Frontal Cortex Changes with Age in Children with Autism Spectrum Disorders: A fcMRI Study of Response Inhibition. Lee P.S. [et al.]. *Cerebral Cortex*, 2009. Vol. 19, no. 8, pp. 1787—1794.
41. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism — comparisons to typical children and correlation with autism severity [Electronic resource]. Adams J.B. [et al.]. *BMC Gastroenterol*, 2011. Vol. 11. doi: [10.1186/1471-230x-11-22](http://dx.doi.org/10.1186/1471-230x-11-22). URL: <http://www.biomed-central.com/content/pdf/1471-230X-11-22.pdf> (дата обращения: 15.12.2014).

42. Gastrointestinal Symptoms in a Sample of Children with Pervasive Developmental Disorders. Nikolov R. [et al.]. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2009. Vol. 39, no. 3, pp. 405—413. doi: 10.1007/s10803-008-0637-8.
43. Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism. Dalton K.M. [et al.]. *Nat Neurosci*, 2005. Vol. 8, no. 4, pp. 519—526. doi: 10.1038/nn1421.
44. Genetics and child psychiatry: II Empirical research findings. Rutter M. [et al.]. *J. Child Psychol. Psychiatry*, 1999. Vol. 40, no. 1, pp. 19—55.
45. Gillberg C., Schaumann H., Gillberg I.C. Autism in immigrants: children born in Sweden to mothers born in Uganda. *Journal of Intellectual Disability Research*, 1995. Vol. 39, no. 2, pp. 141—144. doi: 10.1111/j.1365-2788.1995.tb00482.x.
46. Gray and white matter imbalance—typical structural abnormality underlying classic autism?. Bonilha L. [et al.]. *Brain Dev.* 2008. Vol. 30, no. 6, pp. 396—401. doi: 10.1016/j.braindev.2007.11.006.
47. Hirstein W., Iversen P., Ramachandran V.S. Autonomic responses of autistic children to people and objects. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 2001. Vol. 268, no. 1479, pp. 1883—1888.
48. Horvath K., Perman J.A. Autism and gastrointestinal symptoms. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 2002. Vol. 4, no. 3, pp. 251—258.
49. Hsiao E.Y. Gastrointestinal issues in autism spectrum disorder. *Harv Rev Psychiatry* 2014. Vol. 22, no. 2, pp. 104—111. doi: 10.1097/hrp.000000000000029.
50. Hultman C.M., Sparen P., Cnattingius S. Perinatal risk factors for infantile autism [Electronic resource]. *Epidemiology*, 2002. Vol. 13, no. 4, P. 417—423. URL: http://journals.lww.com/epidem/Abstract/2002/07000/Perinatal_Risk_Factors_for_Infantile_Autis.9.aspx (дата обращения: 15.12.2014).
51. Hypothesis: dysregulation of methylation of brain-expressed genes on the X chromosome and autism spectrum disorders. Jones J.R. [et al.]. *Am. J. Med. Genet. A*, 2008. Vol. 146A, no. 17, pp. 2213—2220.
52. Identification of MeCP2 mutations in a series of females with autistic disorder. Carney R.M. [et al.]. *Pediatr Neurol.* 2003. Vol. 28, no. 3, pp. 205—211.
53. Immune abnormalities in patients with autism. Warren, R.P., et al. *J Autism Dev. Disord.*, 1986. Vol. 16, no. 2, pp. 189—197.
54. Immune transcriptome alterations in the temporal cortex of subjects with autism. Garbett K. [et al.]. *Neurobiol. Dis.*, 2008. Vol. 30, no. 3, pp. 303—311. doi: 10.1016/j.nbd.2008.01.012.
55. Increased trinucleotide repeat instability with advanced maternal age. Kaytor M.D. [et al.]. *Hum. Mol. Genet.*, 1997. Vol. 6, no. 12, pp. 2135—2139.
56. Jyonouchi H., Sun S., Itokazu N. Innate immunity associated with inflammatory responses and cytokine production against common dietary proteins in patients with autism spectrum disorder. *Neuropsychobiology*, 2002. Vol. 46, no. 2, pp. 76—84.
57. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 1943. Vol. 2, pp. 217—250.
58. Maternal antibrain antibodies in autism. Zimmerman A.W. [et al.]. *Brain. Behav. Immun.*, 2007. Vol. 21, no. 3, pp. 351—357. doi: 10.1016/j.bbi.2006.08.005.

59. Maternal autoantibodies are associated with abnormal brain enlargement in a subgroup of children with autism spectrum disorder. Nordahl C.W. [et al.]. *Brain. Behav. Immun.*, 2013. Vol. 30, P. 61—65. doi: 10.1016/j.bbi.2013.01.084.
60. Mathersul D., McDonald S., Rushby J.A. Automatic facial responses to briefly presented emotional stimuli in autism spectrum disorder. *Biological Psychology*, 2013. Vol. 94, no. 2, pp. 397—407. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.08.004>.
61. Mayer E.A. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nature reviews Neuroscience*, 2011. Vol. 12, no. 8, pp. 453—466. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn3071>.
62. Mehta S.Q., Nurmi E.L. Genetic pathways to autism spectrum disorders. *Neuropsychiatry*. 2013. Vol. 3, no. 2, pp. 193—207. doi: 10.2217/np.13.16.
63. Multiple Recurrent De Novo CNVs, Including Duplications of the 7q11.23 Williams Syndrome Region, Are Strongly Associated with Autism. Sanders S. J. [et al.]. *Neuron*, 2011. Vol. 70, no. 5, pp. 863—885. doi: 10.1016/j.neuron.2011.05.002.
64. Neul, J.L. The relationship of Rett syndrome and MECP2 disorders to autism. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2012. Vol. 14, no. 3, pp. 253—262.
65. Neural activation to emotional faces in adolescents with autism spectrum disorders. Weng S.J. [et al.]. *J. Child Psychol Psychiatry*, 2011. Vol. 52, no. 3, pp. 296—305. doi: 10.1111/j.1469-7610.2010.02317.x.
66. Neural correlates of facial affect processing in children and adolescents with autism spectrum disorder. Wang A.T. [et al.]. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 2004. Vol. 43, no. 4, pp. 481—490. doi: 10.1097/00004583-200404000-00015.
67. Neuron number and size in prefrontal cortex of children with autism. Courchesne E. [et al.]. *JAMA*, 2011. Vol. 306, no. 18, pp. 2001—2010. doi: 10.1001/jama.2011.1638.
68. Penrose L.S. Parental Age and Mutation. *The Lancet*, 1955. Vol. 266, no. 6885, pp. 312—313. doi: 10.1016/S0140-6736(55)92305-9.
69. Perinatal factors and the development of autism: A population study. Glasson E.J. [et al.]. *Archives of General Psychiatry*, 2004. Vol. 61, no. 6, pp. 618—627. doi: 10.1001/archpsyc.61.6.618.
70. Physiologic arousal to social stress in children with Autism Spectrum Disorders: A pilot study. Levine T.P. [et al.]. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 2012. Vol. 6, no. 1, pp. 177—183. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rasd.2011.04.003>.
71. Prevalence of autism in Missouri: changing trends and the effect of a comprehensive state autism project. Hillman R.E. [et al.]. *Mo Med*, 2000. Vol. 97, no. 5, pp. 159—163.
72. Rare de novo variants associated with autism implicate a large functional network of genes involved in formation and function of synapses. Gilman S.R. [et al.]. *Neuron*, 2011. Vol. 70, no. 5, pp. 898—907. doi: 10.1016/j.neuron.2011.05.021.
73. Reading affect in the face and voice: Neural correlates of interpreting communicative intent in children and adolescents with autism spectrum disorders. Wang A. [et al.]. *Archives of General Psychiatry*, 2007. Vol. 64, no. 6, pp. 698—708. doi:10.1001/archpsyc.64.6.698.
74. Reduced functional connectivity between V1 and inferior frontal cortex associated with visuomotor performance in autism. Villalobos M.E. [et al.]. *NeuroImage* 2005. Vol. 25, no. 3, pp. 916—925. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.12.022>.

75. Rett syndrome and beyond: recurrent spontaneous and familial MECP2 mutations at CpG hotspots. Wan M. [et al.]. *Am. J. Hum. Genet.*, 1999. Vol. 65, no. 6, pp. 1520—1529. doi: 10.1086/302690.
76. Riby D.M., Whittle L., Doherty-Sneddon G. Physiological reactivity to faces via live and video-mediated communication in typical and atypical development. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 2012. Vol. 34, no. 4, pp. 385—395. doi: 10.1080/13803395.2011.645019.
77. Risk Factors for Autism: Perinatal Factors, Parental Psychiatric History, and Socioeconomic Status. Larsson H.J. [et al.]. *American Journal of Epidemiology*, 2005. Vol. 161, no. 10, pp. 916—925. doi: 10.1093/aje/kwi123.
78. Roman G.C. Autism: transient in utero hypothyroxinemia related to maternal flavonoid ingestion during pregnancy and to other environmental antithyroid agents. *J. Neurol. Sci.*, 2007. Vol. 262, no. 1—2, pp. 15—26. doi: 10.1016/j.jns.2007.06.023.
79. Samsam M., Ahangari R., Naser S.A. Pathophysiology of autism spectrum disorders: Revisiting gastrointestinal involvement and immune imbalance. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 2014. Vol. 20, no. 29, pp. 9942—9951. doi: 10.3748/wjg.v20.i29.9942.
80. Sentence comprehension in autism: thinking in pictures with decreased functional connectivity. Kana R.K. [et al.]. *Brain*, 2006. Vol. 129, no. 9, pp. 2484—2493.
81. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. Sandler R.H. [et al.]. *J. Child. Neurol.*, 2000. Vol. 15, no. 7, pp. 429—435.
82. Singh V.K., Singh E.A., Warren R.P. Hyperserotoninemia and serotonin receptor antibodies in children with autism but not mental retardation. *Biol. Psychiatry*, 1997. Vol. 41, no. 6, pp. 753—755. : 10.1016/s0006-3223(96)00522-7.
83. Social-cognitive, physiological, and neural mechanisms underlying emotion regulation impairments: understanding anxiety in autism spectrum disorder. White S.W. [et al.]. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2014. Vol. 39, no. 0, pp. 22—36. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2014.05.012>.
84. Specific mutations in methyl-CpG-binding protein 2 confer different severity in Rett syndrome. Neul J.L. [et al.]. *Neurology*, 2008. Vol. 70, no. 16, pp. 1313—1321. doi: 10.1212/01.wnl.0000291011.54508.aa.
85. Structural Variation of Chromosomes in Autism Spectrum Disorder. Marshall C.R. [et al.]. *The American Journal of Human Genetics*, 2008. Vol. 82, no. 2, pp. 477—488. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2007.12.009>.
86. Stubbs E.G., Crawford M.L. Depressed lymphocyte responsiveness in autistic children. *J. Autism Child. Schizophr.*, 1977. Vol. 7, no. 1, pp. 49—55.
87. The functional neuroanatomy of social behaviour: changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. Critchley H.D. [et al.]. *Brain*, 2000. Vol. 123 (Pt 11), no, pp. 2203—2212.
88. Warren R.P., Foster A.N.N., Margaretten N.C. Reduced Natural Killer Cell Activity in Autism. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 1987. Vol. 26, no. 3, pp. 333-335. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/00004583-198705000-00008>.