

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ МЕДИ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА У ДЕТЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© 2020 г. **О. В. Костина, М. В. Преснякова, Ж. В. Альбицкая**

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, г. Нижний Новгород

В статье суммируются накопленные за последние годы сведения о биологической значимости меди, особенностях ее метаболизма и роли нарушений обмена меди при различных патологических состояниях. Рассмотрены эффекты измененного статуса меди на развитие нейродегенеративных процессов. Описано нейромодулирующее действие ионов меди и их участие в реализации когнитивных функций. Приведены результаты исследований различных медицинских школ, касающиеся обмена меди у детей с расстройствами аутистического спектра (РАС). Представленные данные разноречивы: в одних публикациях указывается на повышенный уровень меди в различных биологических субстратах (кровь, волосы, зубы, ногти), в других исследователи не отмечают разницы в содержании этого микроэлемента по сравнению со здоровыми детьми. Предполагается, что выявляемая дисрегуляция обмена меди у детей с РАС связана с нарушением работы транспортных белков. Приводятся данные о вовлеченности меди в свободнорадикальные процессы у детей с РАС. Описаны механизмы влияния нарушения обмена этого микроэлемента на гиперактивность и гиперактивность детей. Подчеркивается необходимость мониторинга металлолигандного гомеостаза у детей с РАС и разработка эффективных методов коррекции нарушений обмена меди.

Ключевые слова: медь, биологическая значимость, расстройства аутистического спектра, дети

BIOLOGICAL ROLE OF COPPER IN PATHOGENESIS OF AUTISM IN CHILDREN: A LITERATURE REVIEW

O. V. Kostina, M. V. Presnyakova, Zh. V. Albitskaya

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

The article summarizes the evidence on the biological role of copper and the role of copper metabolism disorders in neurodegenerative processes and pathogenesis of autism. The neuromodulating effects of copper ions and their role for cognitive functions are described. The results of original studies on copper metabolism in children with autistic disorders (AD) are presented. Our review suggests that the current evidence is contradictory. While several publications indicate an increased level of copper in blood, hair, teeth, nails of AD patients, other studies do not report any difference in the concentration of copper between AD and healthy children. It is assumed that the dysregulation of copper metabolism in children with AD is associated with dysfunction of transport proteins. Data on copper involvement in the processes of management of free radical in children with AD are discussed. Monitoring of metal-ligand homeostasis in children with AD is warranted as well as the development of effective methods of correction of copper metabolism disorders.

Key words: copper, biological significance, autistic disorders, children

Библиографическая ссылка:

Костина О. В., Преснякова М. В., Альбицкая Ж. В. Биологическая роль меди в патогенезе расстройств аутистического спектра у детей: обзор литературы // Экология человека. 2020. № 4. С. 42–47.

For citing:

Kostina O. V., Presnyakova M. V., Albitskaya Zh. V. Biological Role of Copper in Pathogenesis of Autism in Children: a Literature Review. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2020, 4, pp. 42-47.

К настоящему времени опубликовано значительное количество работ, в которых отражена роль различных микро- и макроэлементов в организме человека [2, 4]. В последние годы в фокусе исследовательского внимания находится выявление значимости участия минеральных элементов в развитии когнитивных нарушений, приводятся данные о дисбалансе меди при расстройствах аутистического спектра (РАС) [1, 36]. Предполагается, что изучение причинно-следственных связей у детей с аутистическими расстройствами между нарушениями обмена меди и проявлениями РАС позволит уточнить патогенетические механизмы и определить возможные пути повышения эффек-

тивности лечения данной патологии. Цель работы — систематизация публикаций современной мировой литературы, касающихся роли меди в организме и ее участия в механизмах патогенеза расстройств аутистического спектра у детей.

В критическом анализе данных литературы с обобщением имеющихся в настоящее время результатов оригинальных исследований по изучению биологической и клинической значимости меди анализируются отечественные и зарубежные публикации в электронных базах данных (PubMed, Scopus, eLibrary, Medline), печатные издания (монография, журнальные статьи) в период с 2008 по 2019 год.

Медь в организме человека: функции, особенности обмена, значение дисбаланса

Медь (Cu) относится к металлам с высоким окислительно-восстановительным потенциалом и является эссенциальной для биологических систем. Ионная конверсия между Cu^+ и Cu^{2+} обеспечивает богатую и мощную окислительно-восстановительную реакцию, выступая в качестве реактивного центра для ферментативных каталитических реакций, которые важны для многочисленных жизненно важных биологических процессов, таких как дыхание, поглощение и транспорт железа, супероксидная детоксикация, образование меланина [28]. Несмотря на то, что количество Cu в организме относительно мало, она играет важную роль в таких основных клеточных функциях, как экспрессия генов и стрессовая реакция [30]. Медь необходима для таких физиологических процессов, как выработка энергии, свертывание крови, созревание пептидных гормонов, трансдукция сигнала. Показана роль Cu в регуляции циркадного ритма, клеточных механизмов, влияющих на память и способность к обучению [5, 49].

Медь является каталитическим и структурным кофактором для многочисленных ферментов, включая цитохром с-оксидазу и супероксиддисмутазы СОД1 и СОД3. В нейронах дофамин- β -гидроксилаза необходима для синтеза норадреналина, а пептидил-глицин- α -монооксигеназа требуется для производства амидированных нейропептидов, лизилоксидаза необходима для стабилизации коллагеновых фибрилл и эластина во внеклеточном матриксе [4, 15].

Поступающая в организм с пищей медь абсорбируется в энтероцит с помощью транспортного белка Ctrl, за выход меди из клетки ответственен другой белок — АТР7А. Установлено, что активность Ctrl снижается в присутствии повышенного количества кадмия, марганца, кобальта и цинка. Затем этот микроэлемент переносится альбумином и транскуприном к печени. Процесс дальнейшего транспорта меди происходит при участии различных шаперонов, доставляющих ее к различным медьсодержащим ферментам. Ctrl и АТР7А также участвуют и в транспорте меди в гепатоцитах. Белок АТР7А участвует в присоединении меди к церулоплазмину, который высвобождается в кровь, а также высвобождении ее из гепатоцитов, нейронов и астроцитов [3]. После кишечной абсорбции 75 % меди поглощается печенью, а оставшая часть, главным образом связанная с альбумином, поступает в периферическое кровообращение. В печени 20 % поглощенной меди выводится обратно в желудочно-кишечный тракт, а 80 % экспортируется на периферию, будучи связанной с церулоплазмином. Подсчитано, что приблизительно 2,5 мг меди выводится ежедневно с желчью [16].

Усвоение более 5 мг в день признано токсическим. У здоровых людей потребление повышенного количества меди слабо влияет на ее усвоение, так как металлотионеины (МТ) работают как своеобразный блок для избытка этого микроэлемента.

Энтероциты со связанной медью слущиваются в просвет кишечника и удаляются с калом. Экспрессия МТ может быть модулирована цинком, который позволяет увеличить синтез белков, улавливающих медь, в 25 раз [44]. Металлотионеины участвуют также в окислительно-восстановительном цикле меди $\text{Cu}^+ \leftrightarrow \text{Cu}^{2+}$. Одновалентная медь, связанная МТ, окисляется глутатионом и далее связывается с COMMD1 — белком, участвующим в экскреции меди в желчь и активирующим белок АРТ7, либо может быть восстановлена обратно до одновалентного состояния и соединена с МТ или же включена в медьсодержащие ферменты [48].

Наиболее частыми причинами дефицита меди являются мальабсорбция в результате бариатрической операции, энтеропатии, связанные с нарушением всасывания (целиакия и воспалительные заболевания кишечника) [32]. Одним из частых последствий недостатка ее в организме является нарушение обмена железа с развитием анемии, синтеза фосфатидов и купроэнзимов. Для дефицита меди характерно развитие дисплазии соединительной ткани, атрофия подкожной жировой клетчатки, нейродегенерация, диспепсические и кишечные расстройства, непереносимость глюкозы, высокий уровень холестерина в крови, остеопороз, расширение вен, частые инфекции [34].

Мобилизация меди является неотъемлемой частью врожденного иммунного ответа. Гиперкупремия вызывает провоспалительное состояние, модулируя синтез интерлейкина IL-12. При развитии инфекции медь экспортируется АТР7А в фагосомы макрофагов, отрицательно влияя на рост бактерий. Поскольку потребность в новых противомикробных соединениях продолжает расти, манипулирование лабильной медью в иммунных клетках может быть одним из перспективных направлений в усилении воздействия на микробные патогены [22].

Такие белки, как АТР7А и АТР7В, играют критическую роль в регуляции клеточного и системного гомеостаза меди, а мутации в генах, кодирующих эти белки, вызывают болезнь Менкеса и болезнь Вильсона — Коновалова соответственно. У пациентов с болезнью Менкеса наблюдается системный дефицит Cu, что приводит к резкому ухудшению неврологического развития, аномалиям кровеносных сосудов и соединительной ткани, гипопигментации, остеопорозу и гипотонии. Болезнь Вильсона характеризуется накоплением меди в печени, мозге и глазах, широким разнообразием неврологических дефектов, остеопорозом, кардиомиопатией и такими нервно-мышечными фенотипами, как атаксия или дистония [18].

Медь играет важную роль в развитии онкологических заболеваний. Исследования D. S. Brady и соавт. [14] показали, что изменения пула лабильной меди в ткани ингибируют рост раковых клеток путем снижения активности одного из ключевых протеинов в канцерогенезе MEK1/2.

Ионы меди играют большую роль в функционировании нервной системы. В головном мозге астроциты

считаются ключевыми регуляторами ее гомеостаза, ответственными за ее транспортировку через гематоэнцефалический барьер к нейронам и за депонирование [42]. Ионы меди могут инактивировать в гиппокампе NMDA-рецепторы, предохраняя нейроны от эксайтотоксического действия глутамата, являющегося возбуждающим нейротрансмиттером [39]. Медь является мощным ингибитором ГАМК-рецепторов, особенно в клетках Пуркинье мозжечка. Кроме того, она является кофактором дофамин- β -гидроксилазы, катализирующей образование норадреналина из дофамина, оказывая таким образом влияние на процессы возбуждения. Активные формы кислорода, образующиеся в результате инициации медью свободнорадикальных процессов, оказывают модулирующее влияние на ГАМК-ергическую передачу и способны блокировать передачу сигнала в контактах тормозного типа, создавая условия для развития процессов возбуждения за счёт растормаживания [5]. Важное значение в активности нейронов центральной нервной системы (ЦНС) играет купроэнзим моноаминоксидаза, участвующая в метаболизме дофамина, адреналина, норадреналина и серотонина. Выявлено, что низкая активность этого фермента коррелирует с психоэмоциональной нестабильностью, развитием аутизма и шизофрении [4].

Не связанная с церулоплазмином медь является нейротоксичной в связи с тем, что легко проникает через гематоэнцефалический барьер и вызывает окислительный стресс, взаимодействуя с белками A β и Тау [44]. Медь оказывает влияние на высвобождение оксида азота в микроглии ЦНС, избыточная генерация которого смещает редокс-потенциал в прооксидантную сторону. Высокая концентрация меди может вызвать увеличение окислительного повреждения липидов, белков и ДНК, тем самым способствуя развитию нейродегенеративных расстройств [23]. Установлена обратная корреляция между концентрацией свободной меди и результатами тестов, характеризующих внимание, вербальную и пространственную кратковременную память [26]. Медь взаимодействует с клеточным прионным белком, белком-предшественником амилоида и белком хантингтином, участвующими в развитии таких заболеваний нервной системы, как спонгиозформная энцефалопатия, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз и болезнь Хантингтона [8].

Таким образом, избыток меди, как и дефицит, может привести к нежелательным и опасным для жизни последствиям. Следовательно, необходима строгая регуляция гомеостаза меди на системном, клеточном и субклеточном уровнях. Изучение механизмов передачи сигналов с участием меди как в мозге, так и в других тканях с детализацией конкретных молекулярных мишеней является одним из перспективных научных направлений.

С учетом многочисленных и разнообразных путей участия меди в гомеостазе организма особая значимость уделяется ее роли в клинике психоневрологических нарушений, в том числе РАС.

Особенности обмена меди у детей с расстройствами аутистического спектра

Проведенный анализ литературы показал разногласия среди специалистов, изучавших обмен меди у детей с РАС. В ряде работ отмечено повышенное содержание в крови этого микроэлемента на фоне сниженной [29, 45] либо нормальной концентрации цинка (Zn) [31]. Обнаружена значимая отрицательная корреляция между показателем Zn/Cu и тяжестью заболевания у детей, оцениваемой по шкале CARS (Childhood Autism Rating Scale), а также продемонстрирована высокая чувствительность (90 %) и специфичность (91,7 %) показателя Zn/Cu, что позволяет считать его биомаркером РАС [43].

Противоположные данные представлены P. F. Saldanha Tschinkel и соавт. [50], а также G. Törsdóttir и соавт. [13]: не было выявлено отличий в концентрации меди по сравнению со здоровыми детьми. Аналогичные результаты были получены E. C. Sraciun и соавт. [21], которые отметили также то, что содержание меди было несколько выше у детей с РАС в возрасте до пяти лет, чем у детей более старшего возраста, но в целом не выходило за пределы диапазона нормальных значений. В то же время M. Parellada и соавт. [35], обследуя детей с синдромом Аспергера, обнаружили у них снижение концентрации меди в крови.

В связи с определенными сложностями, которые могут возникнуть при заборе крови у детей с РАС, представляет актуальность оценка минерального статуса с помощью неинвазивных методов. Однако обнаруженные нами сведения о содержании этого минерала в других биологических субстратах также неоднозначны. Проведенные исследования у детей с аутизмом [9] показали зависимость содержания меди в волосах от пола: у мальчиков в отличие от девочек отмечено возрастание уровня Cu на 25 % по сравнению со здоровыми детьми. Другими исследователями [46] выявлена связь уровня меди с клиническими проявлениями РАС: исследование содержания Cu в волосах и ногтях показало положительную корреляцию со степенью тяжести состояния, оцениваемой по шкале CARS. Однако широкомасштабные исследования, проведенные H. Yasuda и соавт. [50] у 1 967 детей с аутистическими расстройствами, показали, что содержание меди в волосах практически не отличалось от такового у здоровых детей (частота встречаемости отклонений составила 2 %).

Современным способом оценки минерального состава в твердых веществах является масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой в сочетании с лазерной абляцией. P. Curtin и соавт. [19], используя данный метод, изучили особенности изменений содержания меди в период внутриутробного развития (со второго триместра беременности) и до одного года в естественно выпавших молочных зубах детей с РАС. Авторы обнаружили существенные отличия в параметрах, характеризующих цикличность изменений концентрации Cu у детей с РАС по сравнению со здоровыми детьми, а также дисбаланс между содержанием меди

и цинка. Высокие чувствительность (85–100 %) и специфичность (90–100 %) метода определяют его диагностическую значимость и позволяют использовать полученные результаты в качестве биомаркера аутистических расстройств у детей.

Среди причин, лежащих в основе дисрегуляции обмена меди у детей с РАС, рассматривается нарушение синтеза металлотионеинов, физиологическая значимость которых заключается в участии в снижении токсичности тяжелых металлов и регуляции уровня цинка и меди. Обнаруженные структурные изменения гена *MT3* у детей с аутистическими расстройствами вызывают нарушение функционирования металлотионеина и могут являться одним из важнейших этиопатогенетических факторов развития РАС [7]. Причиной структурных изменений *MT* может быть также развитие аутоиммунных реакций в результате воздействия тяжелых металлов, следствием чего является синтез антител анти-*MT* [40]. Выявленные изменения могут способствовать дисбалансу между медью и цинком, которые являются конкурентами по отношению друг к другу при связывании с *MT*.

Обнаруживаемое при РАС увеличение концентрации *Cu* может быть обусловлено также недостаточностью белка *COMMD1*, основной функцией которого является связывание и экскреция этого микроэлемента. Принимая во внимание тот факт, что *COMMD1* регулирует уровень меди и что *Cu* и *Zn* являются антагонистами по отношению друг к другу, Т. Ваескер [10] выявил связь между недостаточностью *COMMD1* и снижением синаптического уровня белков семейства *SHANK*, которые являются частью цинк-опосредованной сигнальной системы.

Увеличение концентрации меди у детей с РАС ассоциировано со снижением концентрации ГАМК, являющейся тормозным медиатором. Повышение уровня меди также коррелирует с возрастанием синтеза норадреналина с участием медь-зависимой допамин-β-гидроксилазы, что наряду со снижением концентрации ГАМК может являться одной из причин гиперактивности и гиперактивности, отмечаемых при РАС [41].

В связи с тем, что дети с РАС испытывают состояние окислительного стресса [11, 37], а медь является важным структурным компонентом антиоксидантов (*Cu*-*Zn*-содержащей супероксиддисмутазы и медь-содержащего церулоплазмينا), несомненно, что этот минерал должен участвовать в регуляции перекисных процессов у детей с РАС. Однако данные, касающиеся активности церулоплазмينا и активности СОД1 у детей с РАС неоднозначны. Так Т. Johansson и соавт. не выявили различий этих показателей при сравнении с группой здоровых детей [27]. В исследовании детей с синдромом Аспергера было отмечено, что на фоне снижения уровня меди концентрация церулоплазмينا оставалась в пределах диапазона нормальных значений [35]. Результаты, полученные G. Törsdóttir и соавт. [13] при обследовании детей РАС, показали, что на фоне нормальной концентрации меди отмечалось увеличение содержания церулоплазмينا и снижение

его специфической оксидазной активности. На основании этого авторы делают вывод, что функциональная активность церулоплазмينا компенсировалась более высокой его концентрацией, что приводило в итоге к одинаковой общей окислительной активности церулоплазмينا в обеих группах детей. В работах же других исследователей отмечается уменьшение концентрации церулоплазмينا, коррелирующее с проявлениями РАС, в том числе с потерей ранее приобретенных речевых навыков [33].

У пациентов с РАС одни авторы отмечают отсутствие отличий в активности СОД1 по сравнению со здоровыми детьми [13, 38]. Другие исследователи выявили снижение активности фермента [11]. Отмечается зависимость активности СОД1 от возраста: у пациентов в возрасте до шести лет ее активность снижалась, тогда как в более старшем возрасте она не отличалось от значений здоровых детей [20].

На развитие РАС могут оказывать влияние бета-амилоидные бляшки, обнаруженные в нейронах мозга и клетках глии пациентов с аутизмом [47]. Установлено, что ионы Cu^{2+} обладают способностью с высоким сродством связываться с бета-амилоидом и становиться чрезвычайно токсичным для нейронов, инициируя образование АФК [12]. Опосредованная бета-амилоидом активация свободнорадикальных процессов у детей с РАС влечет за собой нарушение функционирования митохондрий, проявляющееся в сбое нормальной работы ферментов дыхательной цепи, в том числе и медьсодержащей цитохром с оксидазы, что способствует аномальному развитию нейронов мозга [25].

При изучении механизмов патологических процессов при болезни Альцгеймера было выявлено увеличение синтеза предшественника бета-амилоида, сопровождающееся выходом меди из клеток, что ведет к внутриклеточной недостаточности этого минерала и снижению активности СОД1 [6]. Вполне вероятно, что механизм снижения активности СОД1 наряду с дефицитом цинка при РАС может быть аналогичен описанному выше, однако это предположение требует подтверждения и дальнейших исследований.

Выявленные нарушения минерального обмена у детей с РАС и их связь с проявлениями этой патологии диктуют необходимость мониторинга и коррекции дисэлементоза меди. Приводятся сведения о коррекции нарушений обмена меди у детей с РАС с помощью препаратов, содержащих цинк. Так, у пациентов с аутизмом, принимавших пиколинат цинка, была показана нормализация уровня цинка и уменьшение концентрации меди, коррелировавшие со снижением гиперактивности [17]. Прием препарата, содержащего цинк и витамин В6, также способствовал снижению уровня меди у пациентов с аутизмом, которое сопровождалось уменьшением выраженности проявлений РАС в отличие от детей с синдромом Аспергера, у которых клинически не отмечалось изменений [41]. В экспериментах *in vitro* показано благоприятное воздействие цинка на структурные нарушения в нейронах, вызванные повышенной концентрацией меди [24].

Заключение

Проведенный анализ литературных данных позволяет заключить, что гомеостаз меди лежит в основе нормальной работы клеток, а нарушения регуляции обмена этого элемента является важным звеном в механизмах патогенеза различных заболеваний, включая РАС. Обзор накопленных данных продемонстрировал наличие широкомасштабных зарубежных исследований и довольно скудное количество отечественных публикаций, посвященных изучению обмена меди у детей с аутистическими расстройствами, в связи с чем исследования в нашей стране по данной тематике представляются чрезвычайно актуальными для устранения имеющихся «белых пятен». Обращают на себя внимание противоречия в различных источниках литературы, причина которых, по всей видимости, кроется в погрешностях методологии при проведении исследований, поэтому необходимо более тщательно подходить к формированию исследуемых групп с четкой градацией по размеру выборки, степени тяжести заболевания, возрасту, полу пациентов, сопутствующим патологиям, учитывая все факторы, которые могут повлиять на результат на преаналитическом и непосредственно на аналитическом этапе лабораторных исследований.

Подводя итог, можно сделать вывод о необходимости дальнейших исследований для выявления степени влияния дисбаланса меди на когнитивные, поведенческие и метаболические нарушения у детей с РАС. Вовлеченность меди в развитие патологических процессов делает ее одной из вероятных мишеней терапевтического воздействия при РАС, в связи с чем необходим поиск и определение оптимальных доз препаратов, регулирующих концентрацию этого микроэлемента и способных снижать выраженность проявлений заболевания. Следует подчеркнуть целесообразность использования препаратов с позиции сочетанной коррекции нарушений обмена меди и цинка ввиду их антагонистического взаимодействия.

Авторство

Костина О. В. внесла существенный вклад в концепцию и дизайн исследований, поиск и анализ литературных данных, подготовила первый вариант статьи; Преснякова М. В. участвовала в поиске и анализе литературных данных, подготовке первого варианта статьи; Альбицкая Ж. В. участвовала в анализе данных, окончательно утвердила присланную в редакцию рукопись.

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Костина Ольга Владимировна — ORCID 0000-0001-7529-2544; SPIN 7366-7607

Преснякова Марина Владимировна — ORCID 0000-0002-3951-9403; SPIN 2188-3549

Альбицкая Жанна Вадимовна — ORCID 0000-0002-5066-9920; SPIN 2369-2298

Список литературы / References

1. Давыдова Н. О., Нотова С. В., Кван О. В. Влияние элементного статуса организма на когнитивные функции // Микроэлементы в медицине. 2014. № 15 (3). С. 3–9.

Davydova N. O., Notova S. V., Kvan O. V. Influence of the elemental status of the organism on cognitive functions. *Mikroelementy v meditsine* [Trace elements in medicine]. 2014, 15 (3), pp. 3–9. [In Russian]

2. Новиков В. С., Шустов Е. Б. Роль минеральных веществ микроэлементов в сохранении здоровья человека // Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук. 2017. № 3. С. 5–16.

Novikov V. S., Shustov E. B. The role of trace elements in maintaining human health. *Vestnik obrazovaniya i razvitiya nauki Rossiiskoi akademii estestvennykh nauk* [Bulletin of education and science development of the Russian Academy of natural Sciences]. 2017, 3, pp. 5–16. [In Russian]

3. Парахонский А. П. Роль меди в организме и значение ее дисбаланса // Естественно-гуманитарные исследования. 2015. Т. 10, № 4. С. 72–83.

Parakhonskii, A. P. The role of copper in the body and the importance of its imbalance. *Estestvenno-gumanitarnye issledovaniya* [Natural-humanitarian studies]. 2015, 10 (4), pp. 72–83. [In Russian]

4. Ребров В. Г., Громова О. А. Витамины, макро- и микроэлементы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 960 с.

Rebrov, V. G., Gromova, O. A. *Vitaminy, makro- i mikroelementy* [Vitamins, macro- and microelements]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2008, 960 p.

5. Сидоров А. В. Активные формы кислорода и регуляция нейронных функций // Новости медико-биологических наук. 2011. Т. 4, № 4. С. 224–231.

Sidorov A. V. Reactive oxygen species and regulation of neural functions. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk* [News of biomedical Sciences]. 2011, 4 (4), pp. 224–231. [In Russian]

6. Роль ионов цинка и меди в механизмах патогенеза болезней Альцгеймера и Паркинсона / Е.В. Стельмашук [и др.] // Биохимия. 2014. Т. 79, вып. 5. С. 501–508.

The role of zinc and copper ions in the mechanisms of pathogenesis of Alzheimer's and Parkinson's diseases. E.V. Stelmashuk [et al.]. *Biokhimiya* [Biochemistry]. 2014, 79 (5), pp. 501–508. [In Russian]

7. A macroepigenetic approach to identify factors responsible for the autism epidemic in the United States / R. Dufault [et al.]. *Clin. Epigenetics*. 2012, 4 (1), p. 6.

8. Ackerman C. M., Chang C. J. Copper signaling in the brain and beyond. *J Biol Chem*. 2018, 30 (13), pp. 4628–4635.

9. Assessment of gender and age effects on serum and hair trace element levels in children with autism spectrum disorder. A.V. Skalny [et al.]. *Metab. Brain Dis*. 2017, 32 (5), pp. 1675–1684.

10. Baecker T. Loss of COMMD1 and copper overload disrupt zinc homeostasis and influence an autism-associated pathway at glutamatergic synapses. *Biomaterials*. 2014, 27 (4), pp. 715–730.

11. Blood lipid peroxidation, antioxidant enzyme activities and hemorheological changes in autistic children. A. László [et al.]. *Ideggyogy Sz*. 2013, 66 (1–2), pp. 23–28.

12. Capturing a reactive state of amyloid aggregates: Nmr-based characterization of copper-bound Alzheimer disease amyloid α -fibrils in a redox cycle. S. Parthasarathy [et al.]. *J. Biol. Chem*. 2014, 289 (14), pp. 9998–10010.

13. Ceruloplasmin, superoxide dismutase and copper in autistic patients. G. Tyrstytir [et al.]. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol*. 2005, 96 (2), pp. 146–148.

14. Copper is required for oncogenic BRAF signalling and tumorigenesis. D. C. Brady [et al.]. *Nature*. 2014, 509, pp. 492–496.

15. Csiszar K. Lysyl oxidases: a novel multifunctional amine oxidase family. *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 2001, 70 (1), pp. 1-32.
16. Dietary copper and human health: Current evidence and unresolved issues. M. Bost J. et al. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* 2016, 35, pp. 107-115.
17. Dietary Zinc Supplementation Prevents Autism Related Behaviors and Striatal Synaptic Dysfunction in Shank3 Exon 13-16 Mutant Mice. C. Fourie [et al.]. *Front Cell Neurosci.* 2018, 12, p. 374.
18. Dodani S. C. Copper is an endogenous modulator of neural circuit spontaneous activity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014, 111 (11-12), pp. 16280-16285.
19. Dynamical features in fetal and postnatal zinc-copper metabolic cycles predict the emergence of autism spectrum disorder. P. Curtin [et al.]. *Sci. Adv.* 2018, 4 (5), pp. 1-8.
20. Evaluation of oxidative stress in autism: defective antioxidant enzymes and increased lipid peroxidation. N. A. Meguid [et al.]. *Biol. Trace Elem. Res.* 2011, 143 (1), pp. 58-65.
21. Evaluation of whole blood zinc and copper levels in children with autism spectrum disorder. E. C. Crciun [et al.]. *Metab. Brain Dis.* 2016, 3 (4), pp. 887-890.
22. Exploiting innate immune cell activation of a copper-dependent antimicrobial agent during infection. R. A. Festa [et al.]. *Chem. Biol.* 2014, 21, pp. 977-987.
23. Gaetke L. M., Chow-Johnson H. S., Chow C. R. Copper: toxicological relevance and mechanisms. *Arch Toxicol.* 2014, 88 (11), pp. 1929-1938.
24. Hagmeyer S., Mangus K., Boeckers T. M., Grubner A. M. Effects of Trace Metal Profiles Characteristic for Autism on Synapses in Cultured Neurons. *Neural Plasticity.* 2015, Article ID 985083, 16 pages. Available at: <https://doi.org/10.1155/2015/985083> (accessed: 23.04.2019).
25. Hollis F., Kanellopoulos A. K., Bagni C. Mitochondrial dysfunction in Autism Spectrum Disorder: clinical features and perspectives. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2017, 45, pp. 178-187.
26. Is cognitive function linked to serum free copper levels? A cohort study in a normal population. C. Salustri [et al.]. *Clin. Neurophysiol.* 2010, 121 (4), pp. 502-507.
27. Jóhannesson T., Kristinsson J., Snædal J. Neurodegenerative diseases, antioxidative enzymes and copper. A review of experimental research. *Laeknabladid.* 2003, 9 (9), pp. 659-671.
28. Kim B. E., Nevitt T., Thiele D. J. Mechanisms for copper acquisition, distribution and regulation. *Nat. Chem. Biol.* 2008, 4, pp. 176-185.
29. Levels of metals in the blood and specific porphyrins in the urine in children with autism spectrum disorders. M. Macedoni-Lukšić [et al.]. *Biol. Trace Elem. Res.* 2015, 163 (1-2), pp. 2-10.
30. Nishito Y., Kambe T. Absorption mechanisms of iron, copper and zinc: an overview. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2018, 64 (1), pp. 1-7.
31. Nutritional and metabolic status of children with autism vs. neurotypical children, and the association with autism severity. J. B. Adams [et al.]. *Nutr. Metab. (Lond).* 2011, 8 (1), p. 34.
32. Optic neuropathy, myelopathy, anemia, and neutropenia caused by acquired copper deficiency after gastric bypass surgery. S. S. Yarandi [et al.]. *J Clin Gastroenterol.* 2014, 48 (10), pp. 862-865.
33. Oxidative stress in autism: increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin--the antioxidant proteins. A. Chauhan [et al.]. *Life Sci.* 2004, 75 (21), pp. 2539-2549.
34. Pal A. Copper toxicity induced hepatocerebral and neurodegenerative diseases: An urgent need for prognostic biomarkers. *NeuroToxicology.* 2014, 40, pp. 97-101.
35. Plasma antioxidant capacity is reduced in Asperger syndrome. M. Parellada [et al.]. *J. Psychiatr. Res.* 2012, 46 (3), pp. 394-401.
36. Plasma concentrations of the trace elements copper, zinc and selenium in Brazilian children with autism spectrum disorder. P. F. Saldanha Tschinkel [et al.]. *Biomed. Pharmacother.* 2018, 106, pp. 605-609.
37. Predictive value of selected biomarkers related to metabolism and oxidative stress in children with autism spectrum disorder. A. El-Ansary [et al.]. *Metab. Brain Dis.* 2017, 32 (4), pp. 1209-1221.
38. Reduced endogenous urinary total antioxidant power and its relation of plasma antioxidant activity of superoxide dismutase in individuals with autism spectrum disorder. K. Yui [et al.]. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2017, 60, pp. 70-77.
39. Role of the P-Type ATPases, ATP7A and ATP7B in brain copper homeostasis. J. Telianidis [et al.]. *Front Aging Neurosci.* 2013, 5, p. 44.
40. Russo A. F. Anti-metallothionein IgG and levels of metallothionein in autistic families. *Swiss Med Wkly.* 2008, 138 (5-6), pp. 70-77.
41. Russo A. J., de Vito R. Analysis of Copper and Zinc Plasma Concentration and the Efficacy of Zinc Therapy in Individuals with Asperger's Syndrome, Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified (PDD-NOS) and Autism. *Biomark Insights.* 2011, 6, pp. 127-133.
42. Scheiber I. F., Dringen R. Astrocyte functions in the copper homeostasis of the brain. *Neurochemistry International.* 2013, 62 (5), pp. 556-565.
43. Serum copper and zinc levels in individuals with autism spectrum disorders. S. O. Li [et al.]. *Neuroreport.* 2014, 25 (15), pp. 1216-1220.
44. Squitt R. M., Siotto M., Polimanti R. Low-copper diet as a preventive strategy for Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging.* 2014, 35 (2), pp. 40-50.
45. Status of essential elements in autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis. A. Saghaideh [et al.]. *Rev. Neurosci.* 2017, 28 (7), pp. 783-809.
46. Study of some biomarkers in hair of children with autism. E. Elsheshtawy [et al.]. *Middle East Current Psychiatry.* 2011, 18 (1), pp. 6-10.
47. The link between intraneuronal N-truncated amyloid-β peptide and oxidatively modified lipids in idiopathic autism and dup(15q11.2-q13)/autism. J. Frackowiak J. [et al.]. *Acta Neuropathol. Commun.* 2013, 1, pp. 1-15.
48. Vasak M., Meloni G. Mammalian Metallothionein-3: New Functional and Structural Insights. *International journal of molecular sciences.* 2017, 18 (6), p. 1117.
49. Yamada Y., Prosser R. A. Copper chelation and exogenous copper affect circadian clock phase resetting in the suprachiasmatic nucleus in vitro. *Neuroscience.* 2014, 256, pp. 252-261.
50. Yasuda H., Tsutsui T. Assessment of infantile mineral imbalances in autism spectrum disorders (ASDs). *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2013, 10 (11), pp. 6027-6043.

Контактная информация:

Костина Ольга Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник группы биохимии отдела лабораторных исследований Научно-исследовательского института профилактической медицины Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 Адрес: 603155, г. Нижний Новгород, Верхне-Волжская наб. д. 18/1
 E-mail: olkosta@rambler.ru