

**ФИЗИОЛОШКИ НАРУШУВАЊА КАЈ АУТИЗМОТ****Крајика содржина**

Аутизмот е невролошко нарушување што ја лимитира можноста на лицето да функционира нормално. Бихејвиоралните нарушувања, социјалните ограничувања, нарушувањата во сензорното процесирање и нарушената можност за комуникација се главни проблеми кај ова мултифакториелно нарушување. Зголемената стапка на аутизмот што се среќава во епидемиолошките студии води кон заклучок за важноста на надворешните или средински фактори.

Целта на трудот е да ги прикаже сите досејашни литературни податоци за физиолошките нарушувања кај лицата со аутизам.

Етиологијата на аутизмот сè уште е нејасно дефинирана, но веројатно повеќе средински фактори поврзани со наследноста заедно играат главна улога. Децата со аутизам често имаат физиолошки нарушувања. Нарушувањата на сулфоксидацијата и сулфурирањето можат да ја компримитираат детоксикацијата во црниот дроб што придонесува до високо отоварување со ксенобиотици. Нерамножежата во односот бакар/цинк укажува на општеување на митохондријата што може нејасно да се одрази на сулфурниот метаболизам во детоксикацијата и интестиналната цревна слузница. Зголемената цревна пропусливост се манифестира како дисбиоза, нетолеранција кон храна и интоксикација со еџорфини (опиоиди).

Нарушувањата во имуниот систем опфаќаат распростира во продукцијата на антитела, нарушени Т-клеточни подкласи, ненормални цитокински профили и остани нарушувања усогласени со хронично воспаление и автимуносни.

Во овој труд исто така се дискутираат докази за токсичност, оксидативен стрес и можното вклучување на глутаматното кај аутизмот. На крајот, прикажани се нарушувања на коагулацијата и на минералите.

**Клучни зборови:** АУТИЗАМ, ФИЗИОЛОШКИ НАРУШУВАЊА, НЕВРОЛОШКО НАРУШУВАЊЕ.

## ВОВЕД

Аутизмот е тешко невноразвојно нарушување што се карактеризира со нарушувања во комуникацијата, социјалната интеракција, репетитивно однесување и тешкотии во адаптацијата на нови искуства (Corbett et al., 2006).

Функционалните снимања на мозокот докажаа дека се работи за первазивно невролошко нарушување. Аутизмот често пати е асоциран со епилепсија, когнитивни дефицити и други невролошки оштетувања и се јавува пред третата година од животот и обично перзистира во текот на целиот живот. Причината за појавата на синдромот до денес е неразјаснета. Тоа што се знае е дека се работи за мултифакторијално, комплексно нарушување со коефициент на наследност од 90%. Во одреден број на случаи децата со аутизам имаат нарушувања на сулфоксидацијата и сулфурирањето што ја компромитира детоксикацијата во црниот дроб, што можеби придонесува за високото оптеретување на организмот со ксенобиотици. Друг наод е нарушувањето на односот бакар/цинк што подразбира нарушување на металотионеин, што од своја страна негативно се одразува на сулфурниот метаболизам и интегритетот на цревната мукоза. Зголемењата на цревна пропустливост се манифестира кај децата со аутизам со следните знаци: дисбиоза, интолеранција на храна и опиоидна интоксикација што најчесто потекнува од казеин и глутен. Имунолошките абнормалности опфаќаат растројства во производството на антитела, нарушувања на клеточниот имунитет, нарушен цитокински профил и останати нарушувања поврзани со хронично воспаление и автоимуност. Други нарушувања се јавуваат во коагулацијата на крвта (Kidd, 2002). Бројни се абнормалностите во концентрацијата на невротрансмитерите и други метаболни нарушувања кои се опишани во овој труд (Трајковски, 2004а).

**Целта на трудот** е ревиски да ги прикаже сите досега достапни литературни податоци за физиолошките нарушувања кај аутизмот.

## БИОХЕМИСКИ И МЕТАБОЛНИ НАРУШУВАЊА КАЈ АУТИЗМОТ

Многу од студиите се фокусирани на неврохемиските испитувања. Откриени се нарушувања во концентрацијата на невротрансмитерите. Бројни податоци укажуваат на покачени нивоа на серо-

тонин, адреналин, норадреналин, опиоидни пептиди и намалени концентрации на окситоцин (Korvatska, 2002).

Серотонинот е моноамин, трансмитер во мозокот што игра улога во регулацијата на развојот на мозокот. Покачената концентрација е можеби најчестиот наод што се среќава во повеќе од 20 студии анализирани до денес (Whitaker-Azmita, 2001). На почетокот постоеше мислење дека кај 1/3 од аутистичните пациенти се среќава покачено ниво на серотонин во серумот (Schain and Freedman, 1961), но во поновите истражувања се гледа дека хиперсеротонинемидијата се среќава кај 25% од лицата со аутизам (Rapin and Katzman, 1998). Студиите на серотонинска синтеза користејќи позитрон емисиона томографија (ПЕТ) со трасерот- $\alpha$  (C-11) метил-L- триптофан директно ја демонстрираат алтерираната серотонинска синтеза во мозокот кај децата со аутизам (Chugani et al., 1999). Неговата релевантност е засилена со воспоставувањето на поврзаност (linkage) меѓу девијантниот серотонински транспортер и аутизмот, вклучувајќи го и добриот одговор на серотонинските инхибитори како што се Sertraline, Fluoxetine и др. (Mc Dougle et al., 1996). Но, сепак некои молекуларно генетски истражувања користејќи трансмисивен дизеквilibrium тест не покажуваат linkage помеѓу 5-хидрокситриптамин (5-НТТ) генот и аутизмот (Persico et al., 2000). Еден необичен наод кај некои лица со аутизам е покачениот деградационен продукт на серотонинот во урината наречен **буфотенин** што укажува на зголемен „turnover“ на серотонинот. Се смета дека овој наод е фамилијарен, бидејќи вакви концентрации се најдени и кај здравите роднини (Pomeroy, 1990).

Бројни аномалии во катехоламинскиот систем се исто така опсервирани кај лицата со аутизам. Некои истражувачи пронашле покачени нивоа на допамин во ликворот и на хомованилинската киселина во урината. Стереотипните движења и тиковите кај аутизмот проследени со добриот одговор на блокаторите на допаминските рецептори (Haloperidol) и ефикасноста на Propranolol ( $\beta$ -адренергичен блокатор) укажуваат на можната инволвираност на катехоламинскиот систем (Rapin and Katzman, 1998). Панксеп и Херман теоретизираат дека покачените ендогени опиоиди можат да ги објаснат самоповредувањата, придонесуваат за останатите аутистични симптоми и индиректно влијаат преку хипоталамо-невроендокрината врска вклучувајќи ги проопиомелатонинот, кортизолот и окситоцинот (Panksepp, 1979; Herman, 1990). Нарушувањата на мелатонинот можат да ги објаснат честите нарушувања во спиењето на децата со аутизам (Richdale and Prior, 1995).

Концентрациите на окситоцинот во крвта биле редуцирани кај одредена група на деца во претпубертетска возраст. Новотни и сор. презентирале податоци во една студија спроведена во 2000 година. Тие на 15 возрасни лица со аутизам и Asperger-ов синдром и 7 контролни лица им аплицирале инфузии со синтетски окситоцин (**питоцин**), заедно со плацебо. Субјектите со аутизам и Asperger-ов синдром покажале сигнификантно подобрување на повторувачкото и опсесивно-компулсивното однесување кога примале питоцин во споредба со плацебо ефектот (Novotny et al., 2000a). Животните со дефицит на окситоцин манифестираат промени во социјалното однесување и чувствителноста, што може да се поправат со интрамозочно инјектирање на окситоцин. Нарушување во окситоцинскиот метаболизам биле најдени кај деца со аутизам чии што плазма концентрации на окситоцинот биле значајно пониски споредено со контролната група (Modahl et al, 1998).

**Суматриптан** е 5-HT<sub>1d</sub> рецепторен агонист, познат како агенс кој го зголемува излучувањето на хормонот на растот. Новотни и сор. супкутано аплицирале суматриптан и плацебо кај 11 адулти со аутизам и Asperger-ов синдром. Тие нашле дека кај испитуваната група има сигнификантно покачување на лачењето на хормонот на растот после давање на суматриптан, отколку кај нормалната контролна група. Тие сметаат дека тоа се должи на дисфункцијата на серотонинот и пречувствителноста на 5-HT<sub>1d</sub> рецепторот (Novotny et al., 2000b).

Во последните години се појави значителен интерес за можната улога на вазопресинергичниот систем во патогенезата на аутизмот. Според тоа, вклучувањето на нарушената регулација на вазопресин во патофизиологијата на аутизмот беше поттикната од бројни студии на глувци кои што имале недостаток на генот за вазопресин V<sub>1a</sub> рецепторот (AVPR<sub>1a</sub>) и заради тоа покажувале тешки бихејвиорални нарушувања и дефицити во социјалната сфера што наликувале на тие кај аутизмот на човекот. Неодамна една студија дава докази за значајна асоцијација помеѓу специфичниот микросателитски полиморфизам во тој ген и аутизмот (Wassink et al., 2006). Прелиминарните податоци покажале дека децата со аутизам можат да имаат значајно покачени нивоа на вазопресин во нивната плазма. Имајќи предвид дека вазопресинот го зголемува и олеснува социјалниот контакт, може да се претпостави дека аутизмот претставува вазопресин-резистентна состојба, што се карактеризира со општ намален одговор на AVPR<sub>1a</sub> рецепторите на просоцијалните ефекти на вазопресинот (Yirmiya et al., 2006). За неодамна откриениот невропептид **апелин** е предложено дека игра клучна улога во централната регулација на

вазопресинергичниот систем. Апелин е пептид составен од 13 аминокиселини кој го има во повеќе регии на мозокот, но најинтензивно се појавува во супраоптичките и паравентрикуларните јадра на хипоталамус. Апелинот и неговиот рецептор APJ се многу блиску локализирани со вазопресинот во овие јадра. Освен тоа, централно давање на апелинот кај анимални модели покажува редукција во ослободувањето на вазопресин, што резултира со намалени нивоа на вазопресинот во крвотокот (De Mota et al., 2004). Во најновата студија Босо и сор. наоѓаат значително намалени нивоа на апелин и зголемени концентрации на вазопресин кај 18 пациенти со аутистичен спектар на нарушувања споредено со 21 здрави контролни субјекти. Ова укажува на суптилна, но дефинитивна дисфункција на вазопресинергичниот систем кај лицата со аутизам (Boso et al., 2007).

Во некои извештаи се споменува дека децата со аутизам имаат влошување на нивното однесување по ингестија на специфична храна. Алберти и сор. сметаат дека тоа се должи на специфичен дефицит во сулфоконјугацијата што води до неефективен метаболизам на одредени состојки од храната, така што се создаваат токсични продукти за мозокот. Во нивната студија тие аплицирале **парацетамол** (ацетаминофен) кај 20 деца и адолесценти со аутистично нарушување и ги споредиле со 20 контролни лица. Осумнаесет од дваесет лица со аутизам имале намален однос на уринарниот парацетамол сулфат и парацетамол глукоронид споредено само со едно од 20 контролни лица (Alberti et al., 1999). Кога е оштетено сулфурирањето или се аплицирани високи дози на ацетаминофен, тогаш може да дојде оштетување или инсуфициенција на црнодробната функција. Кај лицата со аутизам се забележува оштетена сулфоксидација, оштетено сулфурирање и покачен однос цистеин/сулфат (O' Reilly and Waring, 1993). Ваквите абнормалности можат да се манифестираат и кај лицата со Алцхајмерова болест, Паркинсонова болест и заболувањата на моторниот неврон.

Како поддршка, во иста насока оди и наодот на ниска активност на ензимот **фенилсулфотрансфераза**, ензим што го катализира сулфурирањето на ацетаминофен во тромбоцитите на крвта кај лица со аутизам. Ова е уште еден доказ за недоволниот системски капацитет на лицата со аутизам да ги детоксифицираат ендогените и егзогените феноли и амини преку процесот на сулфурирање (Waring, 1997).

Овие системски нарушување на сулфурирањето кај лицата со аутизам можат да ги загорзат стабилноста на катехоламинските трансмитерски системи, интегритетот на цревната мукоза и да ја зголемат вулнерабилноста кон ксенобиотиците. Во таков случај пире-

трилот (составен дел на пестицидите) може да стане невротоксичен. Намалувањето на ендогената продукција на сулфати може да ја лимитира биосинтезата на неопходни супстанции како што се жолчните киселини или гликозоаминогликаните. Од друга страна допаминот и норадреналинот можат сами да се оксидираат во неспецифични реактивни слободни радикали со голем потенцијал за оштетување на нервниот систем.

**Цистеинот** е позната ексцитаторна аминокиселина. Кај популација што не може да ја трансформира во сулфати, тој може да дејствува синергистички со некои егзогени ексцитаторни токсини како што се некои антихолинестеразни инсектициди кои се среќаваат убиквитарно во нашата околина (Kidd, 2002).

Здравиот организам содржи протеини што се природни хелатори кои што ги пуферираат цинкот, бакарот и другите оксидо-редуктивни активни метали. Тие се нарекуваат **металотионеини** поради нивната извонредна способност за врзување на метали, а таа се должи на мноштвото сулфхидрилни (-SH) групи што тие ги содржат. Металотионеините се примарната заштита на организмот од токсичните метали како што се: Hg, Pb, Cd и др. Одредени металотионеини се буквално чувари на мозокот и гастроинтестиналниот тракт од препотоварување со тешки метали. Веројатно е дека нивното оштетување ќе резултира со нерамнотежа на тешките метали. Волш испитувал 503 пациенти со аутистичен спектар на нарушувања и нашол значително повисок бакар/цинк однос во оваа група за разлика од здравите контроли изедначени по возраст и пол. Тој смета дека кај 99% од овие случаи таа нерамнотежа во односот бакар/цинк води до емоционална нестабилност, губење на вниманието и хиперактивност, нерамнотежа на невротрансмитерите и оштетувања во функцијата на хипокампус и амигдала. Тој исто така смета дека покачени тешки метали се среќаваат кај 92% од случаите со аутизам, малапсорпција кај 85%, намалена метилација кај 45%, прекумерена метилација кај 15%. Според него металотионеините учествуваат во растењето на нервните клетки и производството на ензими во ГИТ што ги разложуваат казеинот и глутенот (Walsh, 2002).

## **ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ НАРУШУВАЊА КАЈ АУТИЗМОТ**

Гастроинтестиналниот систем е централен извор за симптоми кај децата со аутизам бидејќи кај нив се среќава одредена гастроинтестинална патологија. Како најчести симптоми се јавуваат дијареа

или опстипација, абдоминална болка, гасови и гастроезофагијален рефлукс. Хорват и колегите нашле рефлукс езофагит кај 69%, воспаление на дуоденумот кај 67%, ниски јагленохидратни ензими (лактаза) кај 58% и ненормален панкреасен одговор на секретин кај 75% (Horvath et al., 1999).

Кај лицата со аутизам често се јавуваат патолошки култури во фецесот. Патогените организми можат директно да го нападнаат ГИТ, или пак да создадат различни токсини (што се детектираат во урината со тестови за органски киселини) кои што имаат системски ефект. Шо прикажува наоди на ненормални органски киселини во урината на деца со аутизам. Така, тој покажува покачени концентрации на тартарна киселина кај деца со аутизам што примале антибиотици. Тој смета дека тартарната киселина е веројатно резултат на разложување на арабинозата во цревата. Кога децата со ненормално високо ниво на арабиноза во урината биле третирани со антифугални лекови, тогаш нивоата на арабиноза се намалиле (Shaw, 2002). Дисбиозата речиси е рутинска последица на антибиотскиот третман што се користи кај малите деца за лекување на ушните или други инфекции. Многу од родителите кажале дека нивните деца станале аутистични по одредена антибиотска терапија. Исхраната богата со јагленихидрати може да го зголеми размножувањето на габите (*Candida albicans*) што е чест наод кај лицата со аутизам.

Различни состојби можат да ја покачат цревната пропустливост, дозволувајќи им на пептидите од храната, токсините и другите непотребни материи да поминат од луменот на цревето во порталниот крвотек. Зголемената пропустливост и малапсорбиција може да бидат резултат на инфекција или цревна дисбиоза, или експозицијата на супстанции кои предизвикуваат инфламаторен одговор. Тука се вклучени токсичните ксенобиотици, како што се пестицидите и фунгицидите, петрохемиските супстанции и растворувачите. Воспалението на цревата, присуство на вирусот на морбили и цревната лимфоидна хиперплазија се состојби кои доведуваат до развој на синдромот на пропустливи црева ("leaky" gut). Така, дијагностичка цел кај аутизмот претставува пропустливоста на цревната мукоза, односно да се одреди дали индивидуата има адекватна бариера меѓу надворешната средина и внатрешноста претставена преку метаболизмот и имунолошките процеси (Трајковски, 2004 а).

Првите трудови за покачените опијати кај аутизмот ги објавил Панксеп, кој забележал дека однесувањето на некои животни под влијанието на опиоидни дроги е доста слично со однесувањето на лицата со аутизам. Тој претпоставил дека тие може да имаат пока-

чено ниво на природни опијати кои се појавуваат во клетките на мозокот. Постојат повеќе такви природни супстанции, а највеќе е проучен бета-ендорфинот (Panksepp, 1979). Шведскиот научник Џилберг со својата работа потврдува дека нивото на ендорфините во ликворот е зголемено кај некои лица со аутизам, а особено кај оние кои биле автоагресивни и кои имале покачен праг за болка (Gillberg, 1998).

Норвешкиот доктор Карл Рајхалт пронашол абнормални пептиди во урината кај луѓе со аутизам (Reichelt, 1990). Овие пептиди се доста слични со тие што ги открил Џилберг. Пронајдоците на Reichelt се применуваат аплицирани кај луѓе со аутизам во истражувачките единици на универзитетот во Сандерленд под водство на истражувачот Пол Шеток, кој пак укажува на податокот дека во урината на 50% од лицата со аутизам се наоѓаат покачени нивои на супстанции слични на очекуваната од опиоидниот пептид. Тој смета дека пептидите може да имаат неколку ефекти кои во основа се опијатски. Затоа, тие може сами по себе да имаат директно дејство или можат да воспостават врска со ензимите кои што ги кинат врските и ги разградуваат опијатските пептиди кои природно се создаваат во централниот нервен систем (ЦНС). На двата начини се оневозможува неврорегулаторната улога на ЦНС со механичкото присуство на вака силното опијатско дејствување. Исто така, вниманието, когнитивноста, емоционалните состојби, однесувањето, може да бидат неприродни. По истите принципи може да се влошат и егзекутивните функции, давајќи како резултат многу разновидни симптоми кои ја сочинуваат клиничката слика на аутизмот (Shattock, 2005).

Рајхалт претпоставува дека овие високи пептидни нивои во урината на лицата со аутизам се среќаваат заради некомплетната дигестија на одредена храна. Интестиналните ензими ги разградуваат протеините од храната, така што им ги кинат синцирите што ги поврзуваат. Ензимите се исто така протеини кои се врзуваат во специјални тродимензионални облици, на кои што постојат места преку кои се врзуваат за оние протеини кои треба да ги разложат. Ако од некои причини, на пример, со мутација на гените, ензимот може да биде изменет во нов облик, тогаш доаѓа до некомплетни дигестивни процеси, така што аминокиселините остануваат поврзани во искинати кратки синцири наречени пептиди (Reichelt, 1990).

Интересен за аутизмот е наодот на дефицит на ензимот дипептидил пептидаза IV (ДПП IV), кој што е идентичен со антигенот CD26 кој пак помага во лимфоцитната активност и исто така е идентичен со аденозин деаминаза врзувачкиот протеин. Треба да се напомене



дека овој ензим ДПП IV може да биде инхибиран со жива и други токсични елементи и органофосфорни ксенобиотици. Дипептидил пептидаза IV е протеин со многубројни функции во ткивата на цицачите. Тој е трансмембрански протеин со мултипни каталитички активности, лоциран во клеточната мембрана на многу ткива. Хуманата плацентарна форма на ДПП IV има молекуларна маса од 120 кД и овој гликопротеин содржи околу 30% јагленихидрати. Плацентарниот ДПП IV ги деградира супстанции Р,  $\beta$ -казоморфините кои што ја преживеале цревната дигестија и другите пептиди кои што содржат пролин. Во плацентарното ткиво, ДПП IV се наоѓа најмногу во ресичките на миофибробластите, мезодермалните хорионски клетки и во ендотелните клетки на крвните капилари. ДПП IV исто така е лоциран во епителните клетки на панкреасниот канал, билијарниот канал, тенкото и дебелото црево и бубрезите (Shaw, 2002).

**Секретинот** е полипептид составен од 27 аминокиселини, кој се секретира во тенкото црево како одговор на хлороводородната киселина од желудникот. Секретинот се апсорбира во крвта и го предизвикува панкреасот да секретира бикарбонати кои ја неутрализираат киселината во црево. Секретинот ја намалува циркулацијата во црево и умерено го инхибира цревниот мотилитет со што го успорува движењето на цревната содржина. Поради неговите заштитни и смирувачки ефекти на црево, секретинот е користен како дел од дијагностички тестови кои се спроведувани за да ги евалуираат причините на гастроинтестиналните (ГИТ) нарушувања, како на пример хронична дијареа и синдромот на иритабилни црева. Во една студија е најдено дека 75% од децата со аутизам имаат недостатокно производство на секретин (Horvath et al., 1999).

Вејкфилд и соработниците во Велика Британија известиле за наод на антигенот на вирусот на морбили во интестиналната мукоза на децата со аутизам. Тие го поврзале присуството на овој антиген со претходната морбили-паротит-рубеола (МПР) вакцинација (Wakefield et al., 1998). Во 2001 година нивниот тим испитувал 21 дете со аутизам со цревни нарушувања (кои се манифестирале со абдоминална болка со опстипација или дијареа), осум деца без цревна патологија, 10 деца без аутизам но со цревна лимфоидна нодуларна хиперплазија, 15 со Кронова болест и 14 со улцеративен колитис. Хистолошките испитувања покажале лимфоцитен колитис кај децата со аутизам. Интраепителниот број на лимфоцитите, CD3 маркерот, плазма клетките и CD8 клетките биле значително со зголемен број. Нивниот заклучок бил дека се работи за лимфоцитен ентероколитис кај аутизам со погрешен одговор на Th2 помагачките клетки (Furlano

et al., 2002). Во новата студија на Ешвуд и колегите се изведува заклучокот дека МПР вакцината е фактор во актуелната епидемија со аутизам. Истражувачите споредиле 52 деца со регресивен аутизам и цревни проблеми со 25 здрави контроли и 54 неаутистични деца кои страдаат од цревно воспаление. Тие известуваат дека аутистичните субјекти имаат широка инфламација во нивните црева, со популација од повеќе видови лимфоцити кои биле сигнификантно зголемени кај афектираните деца споредено со развојно нормалните невоспалителни контролни групи. Истражувачите исто така соопштуваат наод на високи нивоа на еозинофили (бели крвни клетки кои често се покачени како резултат на алергиски реакции) кај децата со аутизам. Тие кои биле на глутен-казеин слободна диета имале пониски нивоа на еозинофилите. Оваа студија не го потврдува само присуството на болест различна од останатите цревни воспалителни заболувања, туку наодите се конзистентни со вирусна причина. Тоа што тие го забележале не е различно од наодот што може да се види кај ХИВ инфицираните, но тоа не значи дека овие деца имаат сида, туку дека патолошкиот наод одговара на хронично вирусно заболување (Ashwood et al., 2003).

## **ИМУНОЛОШКИ НАРУШУВАЊА КАЈ АУТИЗМОТ**

Имунолошкиот систем и мозокот комуницираат еден со друг преку невротрансмитерите, хормоните и цитокините. Цитокините и имуните клетки можат да ги активираат невронските патишта и да ослободат хормони како што е АСТН. АСТН пак од своја страна може да влијае на имунолошката функција преку ослободување на кортикостероидите. Имунолошкиот, нервниот и ендокриниот систем заеднички учествуваат во хомеостазата и промените во едниот систем можат да го зафатат и другиот систем. Кај аутизмот се опишуваат две широки категории на имунолошки нарушувања и тоа квалитативни и квантитативни нарушувања на имуните клетки и аутоантитела кон нервните структури.

Клеточно посредуваниот имунитет често пати не функционира нормално кај лицата со аутизам. Во литературата се опишани нарушувања кај макрофагите, Б клетките, Т клетките и клетките природни убијци. Клетките природни убијци се намалени кај околу 40% од децата со аутизам, а CD4+ Т клетките се намалени кај приближно 35%. Гупта укажува на нарушување на однос Th1/Th2 клетки што

оди во прилог на автоимунитет кај одредена подгрупа на пациенти со аутистичен спектар на нарушувања (Gupta, 2000).

Кај хуморалниот имунитет, имуноглобулинските класи и подкласи се често со нарушени вредности. Во некои студии е најден дефицит на комплементот, а особено на C4B компонентата што има генетска основа (Warren et al., 1994). Варен и сор. наоѓаат намален серумски IgA кај 20% од индивидуите со аутизам и сметаат дека оваа имунодефициенција предиспонира автоимуно заболување (Warren et al., 1997). Трајковски и сор. наоѓаат во популација од 35 аутистични субјекти покачено ниво на IgG<sub>4</sub> подкласата ( $p < 0.02$ ). Покачените вредности на IgG<sub>4</sub> подкласата можат да укажуваат на автоимуна реакција или алергии кај аутизмот (Trajkovski et al., 2004b).

Во литературата се среќаваат автоантитела насочени кон специфични сопствени нервни ткива. Во студијата на Синг и сор. кај 10 од 15 деца со аутизам и кај половина од нивните родители како и кај нивните браќа и сестри пронајдени се антитела кон неврон-аксон филаментозниот протеин (НАФП) во нивниот серум, што е исто така најдено кај болестите на невротропниот „бавен вирус“ како што е Grentzfeldt-Jacob-овата болест. Други автоантитела кои се споменуваат во литературата се тие кон глијалниот фибриларен киселински протеин (ГФКП) и миелин базичниот протеин (МБП) (Singh et al., 1988). Истиот автор подоцна известува за цитокински и други абнормалности со што ја сугерира автоимуната хипотеза во настанокот на аутизмот (Singh, 2001).

Следен патолошки наод е цитокинскиот профил. Во мал примерок Гупта нашол дека тумор некротизирачкиот фактор (TNF- $\alpha$ ) што претставува моќен проинфламаторен цитокин бил со значително зголемени вредности (Gupta et al., 1996). Јионучи и сор. тестираше 71 дете со аутистичен спектар на нарушувања на возраст од 2 до 14 години и ги споредиле со здравите браќа и сестри. Тие нашле кај 38% деца со аутизам значително повисоки нивоа на TNF- $\alpha$ , интерлеукин-1 $\beta$  и интерлеукин-6 споредено со здравите деца (Jyonouchi et al., 2001). Еден корисен показател за зголемената активност на TNF- $\alpha$  и другите проинфламаторни цитокини е нивото на **птерин** во урината (неоптерин и биоптерин). Mesahel и сор. анализирале урина кај 14 деца со аутизам, 21 браќа и сестри и 16 контролни деца. Тие нашле значително покачување на двете супстанции кај децата со аутизам и средно покачување кај нивните браќа и сестри. Овие наоди покажуваат дека автоимуната активација може да биде фактор што придонесува за настанокот на класичниот аутизам (Messahel et al., 1998).

Податоците за нарушувања на имуниот систем кај аутизмот можеби се фрагментирани, но тие сепак се суштински. Потребни се натамошни студии за да се разјасни потенцијалниот етиолошки придонес на имуногенетските и цитокинските нарушувања специфични за мозокот и автоимуниот потенцијал од автоантителата насочени кон мозочните биомолекули.

## **ОКСИДАТИВЕН СТРЕС, ЛИПИДНА ПЕРОКСИДАЦИЈА И ГЛУТАТИОН ДЕФИЦИТ КАЈ АУТИЗМОТ**

Клетките користат хранителни супстанции и кислород за да произведат енергија. Реактивните кислородни радикали се природен нус производ на нормалниот метаболизам на кислородот. Реактивните кислородни радикали се нестабилни атоми што се многу штетни бидејќи тие поседуваат неспарени електрони. Ова произведува нарушување на останатите молекули и оштетување на клетките. Вишокот на реактивни кислородни радикали резултира со липидна пероксидација на мембраните, а тоа пак резултира со губење на интегритетот на мембраните што води до клеточна смрт. Невроните се особено вулнерабилни на слободни радикали. Вишокот на слободни радикали или неадекватен одговор на слободните радикали индуцира клеточна смрт на невроните. Глутатионот е супстанција што штити од липидна пероксидација и оксидативен стрес и исто така може да има реверзибилно дејство на некои оштетени мембрани. Во некои студии е покажано дека оксидативниот стрес и липидната пероксидација се зголемени кај аутизмот. Во една студија е најдено децата со аутизам имале зголемен азотен оксид во еритроцитите, покачени нивои на глутатион пероксидазата и намалени нивои на антиоксидантни протеини. Во таа студија е откриено дека постои корелација помеѓу намалените антиоксидантни протеини и губење на претходно стекнатите вештини. Најдени се пониска вкупна концентрација на плазма глутатионот и повисоки концентрации на оксидиран глутатион кај деца со аутизам споредено со нормалните контроли. Пониската стапка на односот редуциран глутатион и оксидиран глутатион покажува зголемен оксидативен стрес. Друг наод е пониски нивоа на цистеинот во плазмата, а цистеинот претставува прекурсор на глутатионот. Во истата студија е најден оштетен капацитет за метилација што најверојатно игра улога во развојот на клиничката симптоматологија на регресивниот аутизам (Kern & Jones, 2006).

## КОАГУЛАЦИСКИ НАРУШУВАЊА КАЈ АУТИЗМОТ

Одреден број на лекари известуваат за коагулациски нарушувања кај нивните пациенти со аутизам. Според Бредстрит и Карцизел, многу од децата со аутизам и членови на нивните семејства покажуваат значајни нарушувања во коагулацијата на крвта. Тие сметаат дека се работи за недостаток на оксигенација заради компромитиран крвен проток. Тие исто така наоѓаат вазоспазам кај овие пациенти (Bradstreet & Kartzinel, 2001).

Рајзер претпоставува дека воспалението може да ја откочи конверзијата на циркулирачкиот фибриноген во депозити на фибрин кои што се прилепуваат на сидовите на капиларите и другите мали крвни садови и го опструираат крвниот проток низ нив. Кунин, исто така соопштил нарушувања во коагулацијата кај лица со аутизам. Третманот со хепарин обично ги нормализира коагулациските параметри (Kidd, 2002).

## НАРУШУВАЊА НА МИНЕРАЛИТЕ КАЈ АУТИЗМОТ

**Калциумот** кај лица со аутизам кај повеќе од 20% може да биде со намалени вредности во урината. Овој наод на намален калциум се случува пред да се започне со диета без казеин, што значи исклучување на млекото, сирењето, сладоледот и јогуртот од исхраната. Бидејќи овие состојки од храната се главен извор на калциумот, тогаш нивното исклучување уште повеќе ќе води кон намалување на калциумот и затоа неговите концентрации треба редовно да бидат мерени во крвта и урината и доколку се ниски да биде додаден во терапијата.

Друг елемент кој повремено може да биде под нормални вредности е **железото**. Наодите на ниско железо се среќаваат најчесто кај индивидуи со гастроинтестинални проблеми, опстипација или нарушен апетит. Искористувањето на железото од храната е зависно од адекватната функција на желудникот. Правилната функција на панкреасот исто така помага во искористувањето на железото. За мерење на железото во крвта потребни се неколку дијагностички иследувања: серумска концентрација на железото, концентрација на феритинот, концентрација на трансферинот, вкупен капацитет за врзување на железото (ТВС) и одредување на процент на сатурација. Железото и кислородот се важни кај аутизмот поради клеточната енергија, детоксификацијата и функционирањето на некои окси-

дазни ензими (моноамин оксидаза и цистеин оксидаза). Понекогаш кај лицата со аутизам може да се најде покачено железо, веројатно заради примарна хемохроматоза. Преваленцијата на ниските концентрации на цинк кај аутизмот води кон зголемена асимилација на железото.

**Магнезиумот** е друг есенцијален елемент кој може да е нарушен кај аутизмот. Некои деца со аутизам се пребирливи во јадењето и прашање е дали магнезиумот се наоѓа во адекватни количини во нивната исхрана. Искористувањето на магнезиумот зависи од правилната дигестија и е помогнато од функционирањето на глутатионот. Од друга страна глутатионот како трипептид составен од цистеин, глицин и глутаминска киселина го користи магнезиумот за сопствена синтеза во организмот. Ниската концентрација на магнезиум е проследена со ниска концентрација на таурин. Експозицијата на тешки метали може да ја намали бубрежната способност за задржување на магнезиумот. Концентрациите на магнезиумот се одредуваат во крвната плазма, еритроцитите, косата и урината.

**Цинкот** често пати може да биде со ниски концентрации кај аутизмот. Цинкот е елемент во траги, но спаѓа во есенцијалните елементи. Тој е потребен за дигестија на пептидите. Многу аминокиселини и карбоксипептидазни ензими го користат цинкот во нивното функционирање. Искористувањето на цинкот од храната зависи од нормалната функција на панкреасот. Активноста на аденозин деаминазата е нарушена кога цинкот е дефицитен. Други ензими кои зависат од цинкот се карбоанхидраза и лактатдехидрогеназа. Цинкот најдобро се одредува во еритроцитите и во косата.

Други корисни елементи кои можат повремено да бидат ниски кај аутизмот се: молибден, селен, литиум и хром. Нивната концентрација се одредува во косата и во еритроцитите.

Клиничарите и истражувачите имаат ограничувачки, но во исто време и интригирачки податоци дека **живата** може да биде еден од откочувачите на аутизмот. Покрај тоа што живата прави инхибиција на ДППИВ, органската жива (метилжива и етилжива, кои се среќаваат во Thimerosal конзервансот) може да се јават во улога на дисрегулатори на имуниот систем и како невротоксини. Живата неволно влијае на лимфоцитите и нивната функција и може да индуцира автоимуни ефекти. Живата може да даде невроимуноотоксични ефекти вклучувајќи автоантитела (примарно ИгГ) кон невронските протеини и миелин базичниот протеин. Органската жива е штетна за сензорните функции, моторните функции и когнитивните способности. Во развојниот мозок за време на бременоста или кај малите деца,

органската жива може да предизвика акутни дегенеративни промени во вентрикуларните клетки и губење на микротубуларните структури кои даваат споредни ефекти на перцептивните и менталните функции.

**Бакарот** е исто така есенцијален елемент кој често пати е покачен во еритроцитите кај аутистичните индивидуи. Покачениот бакар во еритроцитите и крвта не мора да укажува на токсичност. Кај хроничните или акутните инфекции за време на воспалителниот одговор, бакарот се дистрибуира од црниот дроб во крвта. Бакарот активира некои важни ензими како што се: цитохром С оксидаза (во леукоцитите), бакар-цинк супероксид дизмутаза (во еритроцитите), допамин бета-хидроксилаза и тиол оксидаза. Експесивниот внес на бакарот предизвикува инхибиција на ензимот АТПаза на мембраните на клетките и на миозинот (Трајковски, 2004а).

## ЗАКЛУЧОК

Несомнено е дека кај аутизмот се среќаваат мноштво на физиолошки нарушувања кои се одразуваат на клиничката слика на синдромот и кои треба да бидат земени предвид во третманот на оваа популација.

Хипофункционирањето на темпоралниот резен на големиот мозок води до компромитирано вмрежување на оваа регија со другите регии и тоа фактички ја дава главната невролошка симптоматологија. Оштетувањата во детоксикацијата што се среќава кај релативно висок процент од децата со ова нарушување се совпаѓаат со наодите за ксенобиотично оптеретување и суцептибилност кон жива, алуминиум и други токсични метали. Лошата детоксикација може да се поврзе и со појавата на ненормална автоимуна реакција кај оваа популација.

Потенцијалните тригер фактори како што се: предозирањето со антибиотици, токсичниот ефект на конзервансите во вакцините и пренаталната експозиција на ксенобиотици можат да стапат во интеракција меѓусебно и заедно со високата стапка на генетска предиспозиција да придонесат до развој на дисбиоза, синдром на пропустливи црева и други ГИТ и метаболни нарушувања.

Автоимуниот процес кај аутизмот резултира со комплетна интеракција помеѓу имунолошкиот и нервниот систем. Т-клеточната и хуморалната дисфункција, ослабениот лимфоцитен одговор, намале-

ната продукција на антитела, намалените концентрации на имуноглобулините (ИгА), ненормалните нивои на цитокините во серумот и првичните резултати од имунолошката терапија се само мотив повеќе за поопсежни истражувања во оваа област во наредната декада.

Најновите наоди за оксидативен стрес кај аутизмот само ја потврдуваат употребата на антиоксиданси кај овој синдром.

Променетите концентрации на минералите кај овие лица укажуваат на потребата од константно мониторирање на овие микроелементи и нивна суплементација доколку се со ниски концентрации, или пак хелирање доколку се во вишок во организмот.

Круцијални предизвици во истражувањата за наредните години се подоброто невролошко разбирање и дефинирање на субтиповите на аутизмот, откривањето на повеќето гени инволвирани во етиологијата и дефинирањето на срединските фактори кои доведуваат до откочување на патогенетскиот процес кај лицата со аутизам.

(Рецензент: доц. д-р *Бейи Дејанова*)



## ЛИТЕРАТУРА

- Alberti, A., Pirrone, P., Elia, M., et al.** 1999, Sulphation deficit in "low functioning" autistic children: a pilot study, *Biol Psychiatry*, 46: 420-424.
- Ashwood, P., Murch, S. H., Anthony, A., Pellicer, A. A., Torrente, F., Thomson, M. A., Walker-Smith, J. A., and Wakefield, A. J.**, 2003, Intestinal lymphocyte populations in children with regressive autism: evidence for extensive mucosal immunopathology. *Journal of Clinical Immunology*, 23 (6): 504-517.
- Boso, M., Emanuele, E., Politi, P., Pace, A., Arra, M., Ucelli di Nemi, S., and Barale, F.**, 2007, Reduced plasma apelin levels in patients with autistic spectrum disorders, *Archives of Medical Research*, 38: 70-74.
- Bradstreet, J., Kartzinel, J.**, 2001, Biological interventions in the treatment of autism and PDD. In: Rimland B, ed. DAN 2001 Conference, San Diego, CA: Autism Research Institute.
- Chugani, D. C., Bhavani, S. S., Behen, M., Lee, M. L., Moore, G. J.**, 1999, Evidence of altered energy metabolism in autistic children, *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat*, 23: 635-641.
- Corbet, B. A., Mendoza, S., Abdullah, M., Wegelin, J. A., Levine, S.**, 2006, Cortisol circadian rhythms and response to stress in children with autism, *Psychoneuroendocrinology*, 31: 59-68.
- De Mota, N., Reaux-Le Goazigo, A., El Messari, S., Chartel, N., Roesch, D., Du-jardin, C., et al.**, 2004, Apelin, a potent diuretic neuropeptide counteracting vasopressin actions through inhibition of vasopressin neuron activity and vasopressin release, *Proc Natl Acad Sci USA*, 101: 10464-10469.
- Furlano, R. I., Anthony A, Day, R., et al.**, 2001, Colonic CD8 and gamma delta T cell infiltration with epithelial damage in children with autism, *J Pediatr*, 138: 366-372.
- Gillberg, C.**, 1998, The role of endogenous opioids in autism and possible relationships to clinical features. In: Wing L (ed.) *Aspects of Autism: Biological research*. Gaskell, London, 31-37.
- Gupta, S., Aggarwal, S., and Heads, C.**, 1996, Dysregulated immune system in children with autism. Beneficial effects of intravenous immune globulin on autistic characteristics. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 26: 439-452.
- Gupta, S.**, 2000, Immunological treatments for autism, *J Autism Dev Disord*, 30: 475-479.
- Herman, B.H.**, 1990, A possible role of proopiomelanocortin peptides in self-injurious behavior, *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 14: 109-139.
- Horvath, K., Papadimitriou, J.C., Rabszty, A., et al.**, 1999, Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder, *J Pediatr*, 135: 559-563.
- Jyonouchi, H., Sun, S., Le, H.**, 2001, Proinflammatory and regulatory cytokine production associated with innate and adaptive immune responses in children with autism spectrum disorders and developmental regression, *J Neuroimmunol*, 120: 170-179.

- Kern, K. J., and Jones, M. A.,** 2006, Evidence of toxicity, oxidative stress, and neuronal insult in autism, *Journal of Toxicology and Environmental Health, part B*, 9: 485-499.
- Kidd, P. M.,** 2002, Autism, an extreme challenge to integrative medicine. Part 1: the knowledge base, *Alternative Medicine Review*, 7 (4): 292-316.
- Korvatska, E., Van de Water, J., Anders, T. F., Gershwin, M. E.,** 2002, Genetic and immunologic considerations in autism, *Neurobiology of Disease*, 9: 107-125.
- Mc Dougle, C. J., Naylor, S. T., Cohen, D. J., et al.,** 1996, A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder, *Arch Gen Psychiatry*, 53:1001-1008.
- Messahel, S., Pheasant, A. E., Pall, H., et al.,** 1998, Urinary levels of neopterin and biopterin in autism, *Neurosci Lett*, 241: 17-20.
- Modahl, C., Green, L., Fein, D., Morris, M., Waterhouse, L., Feinstein, C., & Levin, H.,** 1998 Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biol Psychiatry*, 43: 270-277.
- Novotny, S. L., Hollander, E., Allen, A., et al.,** 2000a, Decreased repetitive behaviors in response to oxytocin challenge in adult autistic disorders, *American Psychiatric Association, Annual Meeting*. Chicago, IL, May 13-18, 2000.
- Novotny S. L., Hollander, E., Allen, A., et al.,** 2000b, Increased growth hormone response to sumatriptan challenge in adult autistic disorders, *Psychiatry Res*, 94: 173-177.
- O'Reilly, B. A., Waring, R.H.,** 1993, Enzyme and sulphur oxidation deficiencies in autistic children with known food/chemical intolerances, *J Orthomol Med*, 8: 198-200.
- Panksepp, J.,** 1979, A neurochemical theory of autism, *Trends in neuroscience*, 174-177.
- Persico, A. M., Militerni, R., Bravaccio, C., et al.,** 2000, Lack of association between serotonin transporter gene promoter variants and autistic disorder in two ethnically distinct samples, *Am J Med Genet*, 96: 123-127.
- Pomeroy, J. C.,** 1990, *Infantile Autism and Childhood Psychosis*. In: Garfinkel BD, Charlson GA, Wellen EB. *Psychiatric Disorders in Children and Adolescents*. W.B. Saunders Company, Ch 16: 271-289.
- Rapin, I., and Katzman, R.,** 1998, Neurobiology of autism. *Ann Neurol*, 43: 7-14.
- Reichelt, K.,L., Ekrem, J., Scott, H.,** 1990, Gluten, milk proteins and autism: Dietary intervention effects on behavior and peptide secretion. *J Appl Nutr*, 42: 1-11.
- Richdale, A. L., Prior, M. R.,** 1995, The sleep/wake rhythm in children with autism, *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 4: 175-186.
- Schain, R. J., and Freedman, D. X.,** 1961, Studies on 5-hydroxyindole metabolism in autism and other mentally retarded children, *J Pediatrics*, 59: 315-320.
- Shattock, P., Whiteley, P., Todd L.,** 2005 Autism as a metabolic disorder: guidelines for gluten and casein free dietary intervention. *Autism Research Unit, University of Sanderland*, 15-17.

- Singh, V. K., Fudenberg, H. H., Emerson, D., Coleman, M.**, 1988, Immunodiagnosis and immunotherapy in autistic children. *Ann NY Acad Sci*, 540: 602-604.
- Singh, V.K.**, 2001, Neuro-immunopathogenesis in autism. *New Foundation of Biology*. Bercy & Gorczykowski eds, Elsevier Science, 447-457.
- Shaw, W.**, 2002, *Biological Treatments for Autism and PDD*. Lenexa, KS: The Great Plains Laboratory, Inc.
- Трајковски, В.**, 2004а, Аутизам, Филозофски факултет, Институт за дефектологија, 64.
- Trajkovski, V., Ajdinski, Lj., Spiroski, M.**, 2004b, Plasma Concentration of Immunoglobulin Classes and Subclasses in Children with Autism in the Republic of Macedonia: Retrospective Study. *Croatian Medical Journal* 2004; 45 (6): 746-749.
- Wakefield, A. J., Murch, S. H., Anthony, A., Linnel, J., Casson, D. M., Malik, M., et al.**, 1998, Ileal LNH, non-specific colitis and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*, 351: 637-641.
- Walsh, W.**, 2002, Metallothionein promotion therapy in autism spectrum disorders. In: Rimland, B. ed. DAN, Spring 2002 conference Practitioner Training. San Diego, CA: Autism Research Institute.
- Warren, R. P., Burger, R.A., Odell, J. D., Torres, A. R., Warren, W. L.**, 1994, Decreased plasma concentrations of the C4B complement protein in autism. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 148: 180-183.
- Warren, R. P., Odell, J. D., Warren, W. L.** et al., 1997, Brief report: immunoglobulin A deficiency in a subset of autistic subjects, *J Autism Dev Disord*, 27: 187-192.
- Waring, R.H.**, 1997, Biochemical parameters in autistic children, *Dev Brain Dysfunc*, 10: 40-43.
- Wassink, T. H., Piven, J., Vieland, V. J., Pietila, J., Goedken, R. J., Folstein, S. E., et al.**, 2006, Examination of AVPR 1a as an autism susceptibility gene, *Mol Psychiatry*, 9: 968-972.
- Whitaker-Azmita, P. M.**, 2001, Serotonin and brain development: role in human developmental diseases, *Brain Res Bull*, 56: 479-485.
- Yirmiya, N., Rosenberg, C., Levi, S., Salomon, S., Shulman, C., Nemanov, L., et al.**, 2006, Association between the arginine vasopressin 1a receptor (AVPR1a) gene and autism in a family-based study: mediation by socialization skills, *Mol Psychiatry*, 11: 488-494.

Vladimir TRAJKOVSKI

## PHYSIOLOGICAL ABNORMALITIES IN AUTISM

## ABSTRACT

*Autism is a neurological disorder that limits a person's ability to function normally. Behavioral abnormalities, social limitations, sensory processing abnormalities, and impaired ability to communicate are the main issues in this multifactorial disorder. The increase in the rate of autism revealed by epidemiological studies implicates the importance of external or environmental factors.*

*The aim of article is to show all data from literature concerning to physiological abnormalities in autistic persons.*

*Autism etiopathology is still poorly defined but likely multifactorial with heritability playing a major role. Autistic children frequently have physiological abnormalities. Sulfoxidation and sulfation abnormalities can compromise liver detoxification, which may contribute to the high body burden of xenobiotics. Copper-zinc imbalance implies metallothionein impairment that could compound the negative impact of sulfur metabolism impairments on detoxification and on intestinal lining integrity. Intestinal hyperpermeability is manifested as dysbiosis, food intolerance, and exorphin (opioid) intoxication.*

*Immune system abnormalities encompass derangement of antibody production, skewing of T cell subsets, aberrant cytokine profiles, and other impairments consistent with chronic inflammation and autoimmunity.*

*This article also discusses the evidence for toxicity and oxidative stress and the possible involvement of glutathione. Finally, coagulation and mineral abnormalities have been reported.*

**Key words:** AUTISM, PHYSIOLOGICAL ABNORMALITIES, NEUROLOGICAL DISORDER.