

С.В. Лесняк^{1,2}, Ю.Б. Гречанина²

¹Харьковский межобластной специализированный медико-генетический центр –
центр редких (орфанных) заболеваний,

²Харьковский национальный медицинский университет,
г. Харьков, Украина

РОЛЬ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Резюме. В статье приведены современные данные о влиянии витамина D на развитие ребенка, этиопатогенез расстройств аутистического спектра (РАС), проведена оценка состояния системы витамина D у детей с РАС (полиморфизм *Vsm1* гена *VDR*, уровень активного метаболита витамина D (25-ОН-D), кальций, фосфор, щелочная фосфатаза крови, проба Сулковича) с учётом сопутствующего изменения активности ферментов фолатно-метионинового цикла.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра; витамин D; полиморфизм *VDR*; фолатно-метиониновый цикл.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день расстройства аутистического спектра (РАС) рассматриваются как эпидемия – только за последние 5 лет частота патологии выросла от 1: 166 до 1:68 детей [1]. За 5 лет заболеваемость РАС, в соответствии с официальными статистическими данными МОЗ Украины, возросла на 194%. Показатель первичной заболеваемости РАС в Украине стабильно увеличивается с 2006 г.: в 2007 г. на 28,2%; 2008 г. – на 32,0%, 2009 г. – на 27,2%, в 2010 г. – на 35,7%, 2011 г. – на 21,2%, 2012 г. – на 25,3%. Распространённость РАС в детской популяции за эти года возросла в 2,84 раза, с 17,0 до 48,2 на 100 000 населения [2]. Такой рост числа больных с РАС мотивирует поиск причин его развития.

Несмотря на огромное число научных исследований в этой области, единого этиопатогенетического механизма развития РАС нет, но существуют теории его возникновения (генетические и негенетические), которые отражают вероятные, но не доказательные механизмы [3, 4]. Растущее число пациентов, с одной стороны, отмечают поиск таких механизмов, с другой – усугубляют непонимание истинных причин появления и развития этого максимально клинически полиморфного заболевания.

В свете современных знаний, важная роль в развитии РАС отводится обмену витамина D [5]. Система витамина D – это группа биологически активных веществ (в том числе холекальциферол и эргокальциферол). Холекальциферол (витамин D3) синтезируется под действием ультрафиолетовых лучей в коже и поступает в организм человека с пищей. Эргокальциферол (витамин D2) может поступать только с пищей.

У большинства людей витамин D синтезируется в коже под действием ультрафиолетового облучения, однако пигмент меланин и солнцезащитный крем подавляют этот синтез. Это считается важной причиной широко известного феномена: темнокожие люди, особенно те из них, кто живет в северных широтах, страдают дефицитом витамина D. Одно из исследований (США) сообщает о том, что более 70% людей, проживающих в настоящее время на территории Соединённых Штатов, не имеют адекватного уровня витамина D, и его уровень продолжает снижаться [6]. Такой стремительный рост дефицита витамина D в США наблюдается параллельно с ростом показателей РАС. Очень важно понять, насколько связаны эти события, чтобы повлиять на их частоту.

Если витамин D играет важную роль в развитии РАС, нарушение должно быть

менее распространено на широтах, близких к экватору. Некоторые исследования нашли связь между широтой и распространённостью РАС у детей, рожденных в разных странах [7, 8]. В последнее время (2015 г.) Центр по контролю заболеваемости (CDC) в Атланте сообщил различающиеся цифры по распространённости РАС из 14 стран мира. Так, штат с самыми высокими показателями распространённости, Нью-Джерси, является одним из самых северных, в то время как штат Алабама, где отмечена самая низкая распространённость, является самым южным [9]. Эти данные позволяют предположить существующую зависимость частоты РАС от климатической зоны, в которой проживает население. Исследование зависимости рождения детей с РАС от определенных сезонов, достаточно противоречивы, однако, большинство из них показывают, что чаще дети с РАС рождаются зимой и, особенно, в марте, когда уровень витамина D является самым низким [10].

Выявлена также зависимость развития РАС от характера вскармливания. Так, при грудном вскармливании, риск возникновения РАС значительно выше, чем у детей на искусственном вскармливании. Этот факт объясняют тем, что в смесях содержится суточная норма витамина D, которого недостаточно в грудном молоке. Детское питание также содержит значительное количество витамина D в пересчете на каждый килограмм веса ребенка. Предполагается, что быстрое прогрессирование аутичных черт начинается с переходом на полное питание блюдами прикорма, за исключением тех, кто принимает добавки с витамином D и витаминизированное молоко [11].

В 2001 г. исследователи доказали, что витамин D увеличивает фактор роста нервных волокон в головном мозге. Учёные пришли к выводу, что дефицит витамина D «должен быть детально изучен как возможный фактор риска нарушений развития нервной системы». В 2006 г. доктор Алан Калуеф и его коллеги предположили, что витамин D обеспечивает «нейрозащиту, возможное взаимодействие с различными системами нейротрансмиссии мозга и гормонов, а также регуляцию поведения» [18].

Согласно современным данным, наиболее важными эффектами витамина D являются:

- активация транскрипции гена триптофан-гидроксилазы 2 (TPH2) – повышает синтез серотонина в головном мозге (Patrick RP, Ames BN, 2014);

- стимуляция апоптоза в иммунных клетках активированных В-лимфоцитов приводит к уменьшению синтеза аутоантител (Gatti D, Idolazzi L, Fassio A, 2016);

- угнетение синтеза провоспалительных цитокинов;

- активация функции окситоцина и вазопрессина;

- препятствие повышению уровня кальция в головном мозге, который опосредует эксайтотоксичный эффект глутамата;

- увеличение концентрации глутатиона, что является препятствием накоплению тяжёлых металлов, фенолов;

- 4-кратное увеличение уровня аутоантител к тканям головного мозга плода (вследствие нарушения синтеза кинуренина в плаценте) вследствие низкого уровня витамина D в крови беременной;

- подавление активности в кишечнике HTP1, которое препятствует развитию хронического воспалительного процесса в стенке кишечника (Virginia Chaldez, 2011);

- стимуляция экспрессии антиоксидантных генов;

- чрезвычайно важны современные данные об эпигенетической роли витамина D – дефицит витамина D приводит к глобальному гипометилированию генома (Haidong Zhu, Jigar Bhagatwala et al. 2016).

Кроме того, установлено, что при применении витамина D снижается эпилептичность и, как следствие, у пациентов с фармакорезистентными судорогами удаётся купировать судорожные приступы [26, 27, 28, 29].

Употребление океанской рыбы жирных сортов, содержащей большое количество витамина D, во время беременности позволяет улучшить умственные способности потомства. Исследования показывают, что низкое потребление морепродуктов матерями во время беременности связано с повышением риска низкого IQ, отставанием в социальном поведении, нарушением мелкой моторики, общении – все это напоминает аутистические проблемы [32].

Сегодня известно более 2000 генов, которые активируют витамин D, поэтому

система вітаміна D розглядається як один із основних епігенетических факторів. О порушенні метаболізму вітаміна D можна судити по наявності поліморфізмів гена VDR.

Активні метаболіти вітаміна D здійснюють своє діяння на рівні органів-мишеней через специфічні рецептори вітаміна D (VDR), які взаємодіють в ядрі з певною послідовністю ДНК і контролюють транскрипцію відповідних генів. Крім класических органів-мишеней (кістки, кишечник, нирки), VDR були виявлені в мозку, серці, гладко-м'язових клітинах і ендотелії судин, підшлунковій, передстатевій залозі, шкірі і інших органах. В зв'язі з таким широким розповсюдженням VDR в тканинах, різними дослідниками було показано, що вітамін D грає важливу роль в імунній, серцево-судинній, репродуктивній системах, в вуглеводному обміні, запобігає розвитку різних пухлин, контролює роботу більш ніж 200 генів, регулює клітинну проліферацію, диференціювання, апоптоз і ангиогенез.

В свою чергу рецептори вітаміна D кодуються геном VDR, для якого характерно генетический поліморфізм, тобто існування різних алельних варіантів цього гена в популяції. Найбільш значимими поліморфізмами гена VDR, які беруть участь в розвитку захворювань, є: Bsm I, Fok I, Taq I.

З'явлення даних про наявність поліморфізмів гена VDR у дітей з порушеннями аутистического спектра [33] стало для нас мотивацією для вивчення характеру коливань вітаміна D у пацієнтів з РАС і їх взаємозв'язків з різними сторонами метаболізму. Крім того, в останнє час збільшується увага до стану метилювання гена CYP2R1 при недостатності вітаміна D в організмі. Виявлення гіперметилювання цього гена вимагає призначення більш високих доз вітаміна D [34].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Вивчити стан обміну вітаміна D у дітей з РАС для розробки алгоритмів дослідження і патогенетического лікування.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами досліджено 120 дітей в віці від 2 до 18 років з діагностованим РАС. Використано план дослідження, який включає в себе: синдромологічний і клініко-генеалогічний аналіз, біохімічні методи (25-ОН-D, серотонін, загальний кальцій, гомоцистеїн крові, ВЭЖХ амінокислот крові, газова хроматографія/мас-спектрометрія сечі), цитогенетическі і молекулярно-генетическі методи (поліморфізми BsmI гена VDR, MTHFR 677, MTRR 66, MTR 2756), ультразвукове дослідження внутрішніх органів.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Досліджено 74 дітей з РАС і 46 нетипічних, соматически здорових дітей (відношення статів склало 1:3,5 (Ж:М), що відповідає світовим даним). Основними скаргами були: затримка психоречевого розвитку (100%), відсутність зорового контакту і/або вказівного жесту (63%), гіперактивність, агресивність (88%), стереотипії (85%), порушення стільця (запор, схильність до діареї, метеоризм) – 79%, епісиндром (12%), відчуження незвичайного запаху від тіла, сечі, калу, поту (14%), прояви атопіческого дерматиту (частіше незвідної етіології і резистентні до проводимої гіпосенсибілізуючої терапії) – 41%; вибірковість в їжі (як категорический відмова, так і пристрастия) – 78%. Манифестацію захворювання батьки пов'язували з вакцинацією – 31%; інфекційними захворюваннями з антибіотикотерапією – 15%; введенням в раціон високобілкових продуктів їжі (збагачення раціону) – 2%; стресом – 2%; батьки ні з чим не пов'язують – 50%.

Так як основні функції вітаміна D пов'язані з підтриманням гомеостазу кальцію і фосфору, процесами мінералізації кісткової тканини, то і клініческі ознаки відображають патологіческі зміни саме в цій системі. Але вітамін D бере участь і в глобальних процесах – в регуляції іммуногенезу і клітинної проліферації (Kato, 1994; Kackoff, 1998). І тому дефіцит вітаміна D проявляється не тільки рахітом з порушенням обміну речовин кісток, деформацією хребця і нижніх

конечностей у дітей і остеомаліцією і остеопорозом у дорослих, но і рядом інших симптомів. Так, при дефіциті вітаміна D розвиваються і очні симптоми – екзофтальм, світобоязнь, слезотечення, блефароспазм, катаракта, склеротическі зміни в сітчатці. Тому уточнююча діагностика потребувала якісної клінічної оцінки фенотипу обстежуваних пацієнтів.

Такий підхід дозволив нам виявити у обстежуваних пацієнтів і інші клінічні ознаки, значення яких потребувало експертної оцінки. Так, при оцінці фенотипу у 87% дітей з РАС визначалися ознаки недиференційованої дисплазії зв'язувальної тканини (світлі волосся, блідість і гіпереластичність шкіри, виражена підшкірна венозна мережа, голубі склери, гіпермобільність суглобів, порушення осанки, плосковальгусна деформація стоп), у 76% – ознаки мікроангіопатії (виражена підшкірна венозна мережа, яскраво-розові долоні і стопи, мармуровість шкіри). Ці додаткові ознаки дали нам підстави передбачити, що на характері фенотипу обстежуваних пацієнтів знайшли відображення популяційні генетичні особливості –

широка поширеність поліморфних варіантів генів ферментів фолатно-метионінового циклу (таб. 1, Е.Я. Гречанина, R. Matalon, 2008), зв'язувально-тканних дисплазій (Е. В. Бугаєва, 2012), мезодермальних дисплазій (Л.В. Молодан, 2015).

При обстеженні: рівень вітаміна D (25-ОН-D) в крові був знижений в 88,8% випадків дітей з РАС (в контролі 56,4%).

Молекулярно-генетична діагностика поліморфізмів гену VDR проведена 74 дітям, з них: гетерозиготний поліморфізм виявлено у 40 дітей (54,05%); в контрольній групі – 56,52%; гомозиготний (патологічний) – у 13 дітей (17,57%); в контрольній групі – 2,17%; норма (нормальна гомозигота) – у 21 дитини (28,38%); в контрольній групі – 41,31%.

При паралельній оцінці обміну фолатно-метионінового циклу гіпергомоцистеїнемія виявлена в 98,65% випадків (в контролі 32%), зниження рівня фолієвої кислоти в 22% випадків (в контролі 8%), зниження/підвищення рівня вітаміна B12 – 14% випадків (в контролі 6%). Розподіл виявлених поліморфізмів представлено в табл. 1.

Таблиця 1

Частота поліморфізму Bsm I гену VDR і поліморфних варіантів генів ферментів фолатно-метионінового циклу

	ОГ (n=74)	КГ (n=46)	Популяційна частота (Е.Я. Гречанина, R. Matalon, 2008, n=1938)
VDR Bsm I BB	21 (28,38%)	19 (41,31%)	
VDR Bsm I Bb	40 (54,05%)	26 (56,52%)	
VDR Bsm I bb	13 (17,57%)	1 (2,17%)	
MTHFR 677 CC	32 (43,24%)	25 (54,35%)	48,0%
MTHFR 677 CT	35 (47,30%)	17 (36,95%)	43,3%
MTHFR 677 TT	7 (9,46%)	4 (8,70%)	8,7%
MTRR 66 AA	20 (27,02%)	10 (21,74%)	21,2%
MTRR 66 AG	30 (40,54%)	23 (50,00%)	41,8%
MTRR 66 GG	24 (32,44%)	13 (28,26%)	37,0%
MTR 2756 AA	35 (47,30%)	31 (67,39%)	
MTR 2756 AG	32 (43,24%)	12 (26,09%)	
MTR 2756 GG	7 (9,46%)	3 (6,52%)	

Таким образом, в формировании фенотипа пациентов с недостаточностью витамина D принимают участие многие факторы – популяционные, генетические, эпигенетические и поэтому стремление врача «нормализовать» фенотип через лечение и реабилитацию должны носить системный характер.

Проведенная оценка биохимического фенотипа подтверждает это мнение.

Высокоэффективная жидкостная хроматография аминокислот крови обнаружила неспецифические аминокислотопатии в 92% детей с РАС, причем нарушение обмена метионина зафиксировано в 83% случаев, цистина – в 35%.

Биохимический профиль – повышение уровня ЛДГ (45%), снижение или повышение уровня фосфора (18%), повышение уровня АСТ и/или АЛТ (24%); лактат-ацидоз (9%) был свойственен обследованным пациентам.

При проведении газовой хроматографии/масс-спектрометрии мочи выявлено: недостаточность витаминов группы В (47%), метаболиты дисбиоза, а также грибковой и дрожжевой инфекции (32%), изменение метаболитов цикла Кребса (22%), нарушение обмена нейротрансмиттеров (5%), нарушение обмена серосодержащих аминокислот (4%).

Эти данные представлялись нам важными, т. к. вполне очевидно они свидетельствуют о том, что формирование фенотипа пациентов с недостаточностью витамина D происходит под влиянием конкретного гена, множественных его мутаций и вариантов, множества других генов и полиморфизмов, внешне-средовых факторов и поэтому системный анализ признаков пациента является крайне важным для персонализированной терапии.

Более высокая частота (по сравнению с контрольной группой) полиморфных вариантов генов ферментов фолатно-метионинового цикла и гена VDR у детей с РАС может свидетельствовать о важном вкладе эпигенетических факторов в патогенезе возникновения клинических проявлений патологии. Изменение уровня серосодержащих аминокислот, гипергомоцистеинемия наряду с дисбалансом фолиевой кислоты, витамина B12 и активного метаболита витамина D (25-ОН-D) не только подтверждает данное

предположение, но и открывает возможность разработки патогенетически обоснованной терапии таких детей. Обращает на себя внимание высокая частота встречаемости метаболитов грибковой контаминации при проведении газовой хроматографии/масс-спектрометрии мочи, что можно вместе с предшествующей вакцинацией и острым инфекционным заболеванием можно расценивать как триггерные факторы в реализации генетического фона в виде изученных полиморфизмов.

Кроме того, белковая пищевая нагрузка, стресс являются теми неблагоприятными факторами, которые приводят к гипергомоцистеинемии и таким образом, посредством нарушения синтеза метильных групп, оказывают негативное влияние на функционирование всего генома.

Приводимое клиническое наблюдение отражает высказанные нами предположения о роли витамина D в развитии аутистического спектра у детей.

Ребёнок А., 3,5 года, мальчик, направлен в Харьковский межобластной медико-генетический центр – центр редких (орфанных) заболеваний с диагнозом: Расстройства аутистического спектра. Родители предъявляли *жалобы* на задержку психо-речевого развития (говорит отдельные слова, но не без обращения), гиперактивность, отсутствие устойчивого зрительного контакта и указательного жеста, избирательность в питании (отказывается от мяса и рыбы; пристрастие к мучному и сладкому), периодически эпизоды агрессии.

Анамнез болезни: болеет с 1,5 лет, когда после перенесенной пневмонии и проведения длительной антибиотикотерапии ребенок перестал смотреть в глаза близким, исчез указательный жест, стал малоконтактным. До 3 лет никакого обследования и лечения не проводилось. В 3 года консультирован психиатром, диагностировано расстройство аутистического спектра. Назначено соблюдение безглютеновой и безказеиновой диеты (на её фоне перестали беспокоить запоры), респолепт (ребенок стал резко вялым, препарат отменен). Постоянно проводятся занятия с психологом, АВА-терапия, курсы Томатис-терапии. Неврологом назначались ноотропные препараты

(пантокальцин, энцефабол, когнум), но на фоне их приема наблюдалось возбуждение и нарушение сна.

Анамнез жизни: ребенок от I беременности (осложнилась угрозой прерывания, до 26 недели гестации принимала Утрожестан), I физиологических родов в сроке гестации 39 недель беременности (роды осложнились слабостью родовой деятельности). Вес при рождении 3450 г., рост 53 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. На первом году жизни этапы физического и психо-моторного развития соответствовали возрастным нормам, но мальчик мало ползал. *Особенности родословной:* по материнской линии у родственников I и II степени родства случаи сердечно-сосудистой патологии (гипертоническая болезнь, варикозное расширение вен, тромбофлебит, инсульт, инфаркт миокарда).

Особенности фенотипа: бледность и мраморность кожных покровов, поверхностное расположение подкожных вен, асимметрия и развернутая апертура грудной клетки, голубые склеры, кифосколиотическое нарушение осанки, плоско-вальгусная деформация стоп, гипермобильность суставов.

При обследовании выявлено значительное снижение уровня 25-ОН-D (9 нг/мл при норме 30-100) и ионизированного кальция (1,21 ммоль/л при норме 1,29-1,31) в крови; уровень общего кальция соответствовал норме (2,34 ммоль/л). При проведении молекулярно-генетического анализа выявлена патологическая гомозигота гена VDR Bsm I. Назначена диетотерапия (обогащение рациона морской жирной рыбой (1 раз в 3 дня), орехами (3-4 шт. в первой половине дня), растительными маслами (масло из виноградных косточек, кокосовое масло), блюдами из тыквы, яичным желтком (1 желток в 2 дня), брокколи, зеленью и оральным приемом витамина D3 в дозе 2000 МЕ в сутки во время завтрака.

На фоне проводимой терапии ребенок стал спокойнее, позитивнее, улучшился зрительный контакт, чаще выполнял просьбы. Через 2 недели при контрольном обследовании уровень 25-ОН-D повысился до 16 нг/мл, терапия продолжена еще на 2 недели, суточная доза витамина D увеличена до 2500 МЕ. На этом фоне мальчик начал гово-

рить короткие слова. Через 2 месяца лечения уровень 25-ОН-D и ионизированного кальция нормализовались. В дальнейшем каждый месяц проводился контроль уровня 25-ОН-D, общего и ионизированного кальция крови и, в случае выявления изменений, проводилась метаболическая коррекция. Родители пациента постоянно ведут пищевой дневник, что позволяет индивидуально подходить к коррекции рациона.

Приведенный случай наряду с совокупностью мировых и собственных данных даёт нам основание предположить важную роль дефицита витамина D в этиопатогенезе расстройств аутистического спектра.

ВЫВОДЫ

1. Система витамина D играет важную роль в поддержании эпигенетического здоровья организма.

2. Сочетание нарушения обмена витамина D и полиморфизмов в генах ферментов фолатно-метионинового цикла, возможно, имеет этиопатогенетическое значение в развитии РАС ввиду синергического влияния на процессы метилирования.

3. У детей с РАС обнаружена более высокая частота полиморфизмов генов MTHFR 677 C/T и MTRR 66 A/G по сравнению с популяционной частотой.

4. Удельный вес дефицита витамина D у детей с РАС занимает одно из ведущих мест среди нарушений других видов обмена.

5. Исследование уровня активного метаболита витамина D у женщин при проведении прекоцепционной подготовки и во время беременности имеет важное значение как один из компонентов пренатального программирования рождения здорового ребёнка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Developmental Disabilities Monitoring Network. Офіціальний сайт Центра по контролю захворюваності та профілактиці США (CDC – Centers for Disease Control and Prevention), 2016 <http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/documents/comm-report-autism-full-report.pdf>

2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Розлади

аутистичного спектра (розлади загального розвитку)», затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 341 від 15.06.2015 р.

3. Brief Report: Forecasting the Economic Burden of Autism in 2015 and 2025 in the United States // Leigh JP, Du J. // *Journal of autism and developmental disorders*. 2015. V. 45 (12). P. 4135–4139

4. Cost comparison of early intensive behavioral intervention and treatment as usual for children with autism spectrum disorder in the Netherlands // Nienke Peters-Scheffera, Robert Diddena, Hubert Korziliusd, Johnny Matsone // *Research in Developmental Disabilities* // V. 33 (6). P. 1763–1772

5. Этиопатогенез расстройств аутистического спектра: современные аспекты проблемы / Безгодова А.А., Злоказова М.В. // *Вятский медицинский вестник*. 2015. Т. 2. № 2 (46). С. 25-28

6. Генетика аутизма (обзор зарубежной литературы) / М.Ю. Бобылова, Н.Л. Печатникова // *Русский журнал детской неврологии*. 2013. Т. 8. № 3. С. 31-45

7. Генетические факторы в этиопатогенезе расстройств аутистического спектра / Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б. // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2014. Т. 24. № 1. С. 96-100

8. Nutritional and Metabolic Biomarkers in Autism Spectrum Disorders: An Exploratory Study // Esparham AE, Smith T, Belmont JM, Haden M, Wagner LE, Evans RG, Drisko JA // *Integrative Medicine*. 2015. V. 14 (2). P. 40-53

9. Selected vitamin D metabolic gene variants and risk for autism spectrum disorder in the CHARGE Study // Schmidt RJ, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H, Sconberg JL,

Schmidt LC, Volk HE, Tassone F. // *Early Human Development*. 2015. V. 91(8). P. 483-489

10. Kočovská E, Andorsdóttir G, Weihe P, Halling J, Fernell E, Stóra T, Biskupstø R, Gillberg IC, Shea R, Billstedt E, Bourgeron T, Minnis H, Gillberg C. / Vitamin D in the general population of young adults with autism in the Faroe Islands // *Journal of autism and developmental disorders*. 2014. V. 44(12). P. 2996-3005

11. Elisabeth Fernell, Susanne Bejerot, Joakim Westerlund, Carmela Miniscalco, Henry Simila, Darryl Eyles, Christopher Gillberg and Mats B Humble // *Autism spectrum disorder and low vitamin D at birth: a sibling control study* // *Molecular Autism*. 2015. V. 6:3

12. Vitamin D and Autism Spectrum Disorder: A Literature Review // Mazahery H, Camargo CA, Conlon C, Beck KL, Kruger MC, von Hurst PR // *Nutrients*. 2016. V. 8(4), 236

13. A twin study of heritable and shared environmental contributions to autism // Frazier TW et al. // *Journal of autism and developmental disorders*. 2014. V. 44(8). P 2013–2025

14. Vitamin D: not just bone, but also immunity // Gatti D, Idolazzi L, Fassio A // *Minerva medica*. 2016

15. Метаболізм вітаміна D і пути реалізації его основних функцій // Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. // *Практическая медицина*. 2014. № 9 (85). С. 12-18

16. Vitamin D and the epigenome // Fetahu IS, Hobaus J, Kallay E. // *Frontiers in physiology*. 2014. 5: 164.

17. A genome-wide methylation study of severe vitamin D deficiency in African American adolescents // Zhu H, Wang X, Shi H, Su S, Harshfield GA, Gutin B, et al. // *Journal of pediatrics*. 2013. 162. P. 1004–1009

С.В. Лесняк^{1,2}, Ю.Б. Гречаніна²

РОЛЬ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D В ЕТІОПАТОГЕНЕЗІ РОЗЛАДІВ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРУ

Резюме. У статті наведені сучасні дані про вплив вітаміну D на розвиток дитини, етіопатогенез розладів аутистичного спектру (РАС), проведена оцінка стану системи вітаміну D у дітей з РАС (поліморфізм BsmI гена VDR, рівень активного метаболіту вітаміну D (25-OH-D), кальцій, фосфор, лужна фосфатаза крові, проба Сулковича сечі) з урахуванням супутньої зміни активності ферментів фолатно-метіонінового циклу.

Ключові слова: розлади аутистичного спектру; вітамін D; поліморфізм VDR; фолатно-метіоніновий цикл.

S. Lisniak^{1,2}, Yu. Grechanina²

THE ROLE OF VITAMIN D DEFICIENCY IN THE ETIOPATHOGENESIS OF AUTISM SPECTRUM DISORDERS

Summary. The article presents modern data on the influence of vitamin D on child development, pathogenesis of autism spectrum disorders (ASD) shows the results of examination of children with ASD for the polymorphism BsmI of VDR gene and determination of the active metabolite of vitamin D (25-OH-D), calcium, phosphorus, alkaline phosphatase of blood, Sulkovich test), taking into account the concomitant change in the activity of the enzymes of the folate-methionine cycle.

Key words: autism spectrum disorders; vitamin D; polymorphism of VDR; folate-methionine cycle.

Надійшло до редакції 05.03.2018 р.
Підписано до друку 03.04.2018 р.