



Влияние материнских аутоантител на формирование нервной системы ребенка

С. Г. Цахилова¹, А. В. Хмельницкая^{1, 2}, И. Е. Гулин³, А. А. Мальсагова¹, А. М. Бегизова^{1, 4}

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Минздрава России

² Филиал Городской клинической больницы № 68 Департамента здравоохранения города Москвы «Родильный дом № 8»

³ Медицинский исследовательский центр «Иммункулус», г. Москва

⁴ Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы

Цель исследования: определение содержания материнских аутоантител (ауто-АТ) и изучение их роли в формировании нервной системы ребенка.

Материал и методы. Обследованы 50 детей с расстройствами аутистического спектра и их матери. У всех участников исследования с помощью специализированного набора «ЭЛИ-Нейро-Тест» определяли сывороточное содержание ауто-АТ класса IgG.

Результаты. У 88,0% детей и 84,0% матерей выявлены характерные для аутизма сдвиги профилей сывороточной реактивности, связанные с изменением уровней ауто-АТ к опиатным μ -рецепторам и β -эндорфину. Реже изменения в профилях иммунореактивности детей с аутизмом были обусловлены ауто-АТ к серотониновым рецепторам ($n = 16$), белкам аксонов или белкам миелиновых оболочек аксонов ($n = 14$), белку S100 ($n = 27$), а также к маркеру глиоза — белку GFAP ($n = 13$). Такие же изменения регистрировались у матерей.

Заключение. Сдвиги профилей сывороточной реактивности могут служить прогностическими маркерами повышенного риска нарушения формирования нервной системы ребенка еще во внутриутробном периоде. Выявление аномалий иммунного статуса беременной женщины важно для оценки рисков развития соматических, эндокринных и неврологических изменений у ребенка в первые месяцы и годы жизни. Иммунологические нарушения у женщины обратимы и подлежат коррекции до беременности. ЭЛИ-Нейро-Тест может быть эффективным диагностическим методом, способствующим предотвращению или снижению частоты рождения детей, страдающих аутизмом.

Ключевые слова: беременность, аутизм, факторы среды, иммунные нарушения у матери, аутоантитела.



Effects of Maternal Autoantibodies on Development of the Fetal Nervous System

S. G. Tsakhilova¹, A. V. Khmel'nitskaya^{1, 2}, I. Ye. Gul'in³, A. A. Malsagova¹, A. M. Begizova^{1, 4}

¹ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russian Ministry of Health

² Maternity Home No. 8, a branch of City Clinical Hospital No. 68, Moscow City Department of Health

³ The Immunculus Medical Research Center, Moscow

⁴ City Clinical Hospital No. 52, Moscow City Department of Health

Study Objective: To detect maternal antibodies (auto-AB) and evaluate their role in development of the fetal nervous system.

Materials and Methods: Fifty children with autism-spectrum disorders were examined, as well as their mothers. The ELI-Neuro-Test, a specialized test kit, was used to measure serum levels of IgG auto-AB in all study participants.

Study Results: Eighty-eight percent of the children and 84.0% of the mothers had autism-specific shifts in serum reactivity profiles, manifested as altered levels of auto-AB against opiate μ -receptors and β -endorphin. Less frequently, changes in the immunoreactivity profiles of the autistic children were manifested by the presence of auto-AB against serotonin receptors ($n = 16$), axonal or myelin proteins ($n = 14$), S100 proteins ($n = 27$), and GFAP protein, a marker for gliosis ($n = 13$). The same changes were observed in their mothers.

Conclusion: Shifts in profiles of serum immunoreactivity may be predictors of elevated risk for impairment of the development of a baby's nervous system, beginning *in utero*. Detection of immune abnormalities in pregnant women is important for assessing the risk of babies developing somatic, endocrine or neurological disorders during the first months and years of life. Immunological abnormalities in women are reversible, and should be treated before pregnancy. The ELI-Neuro-Test can be an effective diagnostic tool for preventing congenital autism or reducing its incidence.

Keywords: pregnancy, autism, environmental factors, maternal immune disorders, autoantibodies.

Высокая заболеваемость у детей, рождающихся в современной России, является неизбежным следствием низкого уровня здоровья беременных, причем тенденции заболеваемости новорожденных закономерно соответствуют темпам изменения уровня здоровья матери. Качество здоровья и жизнеспособность потомства на всех этапах онтогенеза непосредственно определяются состоянием здоровья беременных женщин [1, 4]. Рост общей заболеваемости женского населения, увеличение возраста беременных и рожениц, снижение уровня жизни предопределили

наблюдаемые негативные явления — высокую частоту экстрагенитальных заболеваний беременных, акушерской и перинатальной патологии [10]. Причинно-следственная связь между заболеваемостью беременных и их новорожденных детей не вызывает сомнений [2, 5, 6]. При длительной персистенции инфекционных возбудителей в организме женщины происходит субклиническое нарушение ее иммунного статуса, а извращенная реактивность его во время беременности может быть важным фактором патогенеза неврологических, соматических или эндокринных

Бегизова Аида Маирбековна — врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; аспирант кафедры акушерства и гинекологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России. 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3. E-mail: dr.begizova@mail.ru

Гулин Иван Евгеньевич — врач-генетик МИЦ «Иммункулус». 105187, г. Москва, Окружной пр-д, д. 30а. E-mail: glonia@yandex.ru

Мальсагова Ангелина Ахметовна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России. 109507, г. Москва, Самаркандский бул., д. 3. E-mail: angelina_malsagova@mail.ru

Хмельницкая Антонина Витальевна — врач акушер-гинеколог родильного дома № 8 ГБУЗ «ГКБ № 68 ДЗМ»; соискатель кафедры акушерства и гинекологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России. 109507, г. Москва, Самаркандский бул., д. 3. E-mail: antonina.zanilova@gmail.com

Цахилова Светлана Григорьевна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России. 109507, г. Москва, Самаркандский бул., д. 3. E-mail: dzh2010@yandex.ru

нарушений у ее ребенка, проявляющихся в первые дни жизни или позднее.

Аутизм — расстройство, возникающее вследствие нарушения развития ЦНС и других органов и систем плода и характеризующееся выраженным дефицитом социального взаимодействия и общения, а также ограниченными интересами и повторяющимися действиями. Указанные признаки начинают проявляться в возрасте до трех лет [13]. Схожие состояния, при которых отмечаются более мягкие признаки и симптомы, относят к расстройствам аутистического спектра (РАС) [17].

По данным Всемирной организации аутизма, за 2007–2016 гг. количество детей с РАС выросло в 10 раз [3, 18]. Распространенность РАС во всем мире ежегодно увеличивается на 14%. В 2015–2016 гг. на 60–80 новорожденных приходился один ребенок с таким расстройством [11]. В 85–95% случаев причинами РАС являются эпигенетические факторы, лишь в 5–15% наблюдений они связаны с генными дефектами [19, 20].

В целом аутизм следует рассматривать как группу врожденных мультисистемных заболеваний, не ограничивающихся нарушениями функций нервной системы. Изменения у детей с аутизмом наблюдаются со стороны разных органов и систем [9, 19]. Хронические влияния инфекционных антигенов или токсических химических факторов на организм женщины в первую половину беременности часто ведут к стойким иммунным нарушениям (нередко субклиническим). Последние включают изменение продукции ряда аутоантител (ауто-АТ) класса IgG и провоспалительных цитокинов, вследствие чего нарушаются процессы онтогенетического формирования и созревания структур головного мозга и ряда других органов и систем плода [6].

В нашей работе проанализирована частота нарушения профилей сывороточной иммунореактивности (изменения

продукции ряда нейротропных ауто-АТ) у детей с РАС и их матерей.

Цель исследования: определение содержания материнских ауто-АТ и изучение их роли в формировании нервной системы ребенка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе медицинского исследовательского центра «Иммункулус» под руководством д. м. н. С. Г. Цахиловой и д. м. н., профессора, научного руководителя центра «Иммункулус» А. Б. Полетаева. Обследованы 50 пациенток, родивших детей с РАС, в возрасте от 25 до 35 лет (средний возраст составил $30,0 \pm 1,5$ года) и 50 их детей (38 мальчиков и 12 девочек) в возрасте от 1 года до 3 лет с диагностированным РАС и характерной клинической симптоматикой.

Исследовали образцы сывороток крови, хранившиеся не более 2 суток после получения при температуре от +1 до +4 °С. Иммунохимический анализ проводили с помощью метода ЭЛИ-Нейро-Теста, используя одноименные тест-наборы («Иммункулус», г. Москва). Постановки иммуноферментных реакций выполняли описанным ранее способом [6, 7]. В образцах сывороток крови выявляли и анализировали индивидуальные профили сывороточной иммунореактивности, зависящие от изменений в относительном содержании ауто-АТ класса IgG, направленных к 12 антигенам: нейрофиламентному протеину (NF-200), глияльному фибриллярному кислому протеину (GFAP), белку S100, основному белку миелина, вольтажзависимому Са-каналу, ацетилхолиновым рецепторам, глутаматным рецепторам, ГАМК-рецепторам, дофаминовым рецепторам, серотониновым рецепторам, опиатным μ -рецепторам, β -эндорфину (табл. 1) [7].

Таблица 1

Изменения, отражаемые маркерными нейротропными аутоантителами при проведении ЭЛИ-Нейро-Теста [7]

Аномальные пики сывороточной иммунореактивности	Отражаемые изменения
АТ к NF-200	типичны для дегенеративных изменений нервных волокон (аксонопатии) травматического или иного генеза
АТ к GFAP	типичны для реактивного астроцитарного глиоза; наблюдаются после черепно-мозговой травмы, нейроинфекции, общего наркоза, ишемии мозга, при алкоголизме
АТ к S100	типичны для изменений в серотонинергических структурах (эмоциональный статус), маркерный признак ВПЧ (молекулярная мимикрия)
АТ к основному белку миелина	типичны для антимиелиновых процессов; наблюдаются при травматических или ишемических повреждениях нервных пучков (например, при радикулитах), реже при демиелинизирующих заболеваниях
АТ к вольтажзависимому Са-каналу	типичный признак бокового амиотрофического склероза, мозжечковой атаксии, синдрома Ламберта — Итона и других нарушений в нервно-мышечных синапсах
АТ к Н-холинорецептору (мозгоспецифическая изоформа)	возможный признак миастенических синдромов, когнитивных нарушений, затрагивающих механизмы обучения и памяти, в том числе при болезни Альцгеймера
АТ к глутаматным (NMDA) рецепторам	признак нарушения регуляции баланса процессов возбуждения и торможения в ЦНС, часто возникают на фоне ишемии головного мозга, могут сопровождаться судорожной симптоматикой и когнитивными нарушениями
АТ к ГАМК-рецепторам	
АТ к дофаминовым рецепторам	признак нарушений когнитивных функций, волевой и мотивационной сфер; типичны для шизофрении, реже предвещают паркинсонизм
АТ к серотониновым рецепторам	признак нарушений эмоционально-мотивационной сферы, например биполярного расстройства
АТ к опиатным μ -рецепторам	
АТ к β -эндорфину	встречаются при биполярном расстройстве, анорексии, булимии и других нарушениях пищевого поведения, а также при употреблении любых наркотиков

Примечание. АТ в таблицах 1, 2 — антитела; ВПЧ — вирус папилломы человека.

Постановки реакций проб сыворотки крови каждого обследуемого с каждым из антигенов проводили на одном и том же 96-луночном планшете. На этом же планшете производились постановки реакций контрольной сыворотки с каждым из антигенов. Все постановки дублировали. Использовали стандартные процедуры твердофазного ИФА. Уровень оптической плотности реакции контрольной сыворотки с каждым из антигенов принимали за 100%, а интенсивность реакций сывороток крови пациентов с теми же антигенами рассчитывали по отношению к реакции контрольной сыворотки [7]. Затем рассчитывали среднюю индивидуальную иммунореактивность исследуемых образцов с каждым из антигенов в сравнении с реакцией контрольной сыворотки по формуле:

$$СИР = \left(\frac{R(ag1) \times 100}{R(k1)} - 100 + \frac{R(ag2) \times 100}{R(k2)} - 100 + \dots + \frac{R(agN) \times 100}{R(kN)} - 100 \right) : N,$$

где: СИР — средняя индивидуальная иммунореактивность сыворотки крови пациента по отношению ко всем используемым антигенам, выраженная в процентах от средней иммунореактивности контрольной сыворотки с теми же антигенами;

$R(ag1, 2...N)$ — реактивность сыворотки крови исследуемого пациента с антигенами 1, 2...N (в единицах оптической плотности);

$R(k1, k2...N)$ — реактивность контрольной сыворотки с антигенами 1, 2...N (в единицах оптической плотности).

Для построения профилей иммунореактивности рассчитывали отклонение (в процентах от индивидуальной СИР) сыворотки исследуемого пациента с каждым из используемых антигенов по формулам:

$$R(nrm) ag1 = \left(\frac{OD(ag1) \times 100}{OD(k1)} \right) - 100 - СИР;$$

$$R(nrm) ag2 = \left(\frac{OD(ag2) \times 100}{OD(k2)} \right) - 100 - СИР;$$

$$R(nrm) agN = \left(\frac{OD(agN) \times 100}{OD(kN)} \right) - 100 - СИР,$$

где: $R(nrm) ag1, ag2...agN$ — отклонение сыворотки крови исследуемого пациента с каждым из используемых антигенов 1, 2...N (в процентах от индивидуального среднего нормализованного уровня реакции);

$OD(ag1, ag2...agN)$ — оптическая плотность реакции сыворотки крови индивидуального пациента с каждым из используемых антигенов 1, 2...N;

$OD(k1, k2...kN)$ — оптическая плотность реакции контрольной сыворотки с каждым из используемых антигенов 1, 2...N.

При выполнении ЭЛИ-Нейро-Теста величина N составляла 12 (по числу антигенов тест-набора). Проводилась оценка амплитуды пиков сывороточной иммунореактивности. Избирательные сдвиги относительной иммунореактивности с теми или иными антигенами выше +10% или ниже -20% от индивидуального среднего уровня рассматривали как аномальные пики. Для расчетов использовали специализированную компьютерную программу, поставляемую вместе с наборами.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью методов непараметрической статистики (критерий U Уилкоксона — Манна — Уитни).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За счет снижения или, наоборот, аномального повышения болевого порога у большинства детей, страдающих аутизмом, нарушено восприятие боли [15, 16]. При анализе результатов ЭЛИ-Нейро-Теста выявлены характерные для детей-аутистов сдвиги профилей сывороточной реактивности, связанные с изменением содержания ауто-АТ к опиатым μ -рецепторам и/или β -эндорфину (в 88,0% наблюдений) (табл. 2), что может являться еще одним аргументом в пользу представлений об изменениях эндогенной опиатной системы при аутизме. Интересно, что и у большинства (84,0%) матерей был обнаружен сдвиг этих профилей иммунореактивности. Эндогенная опиатная система обеспечивает эмоциональное позитивное подкрепление полового и пищевого поведения, а опиатные μ -рецепторы наиболее обильно экспрессируются в тонком кишечнике и головном мозге [14]. Возможно, что с неадекватной реакцией эндогенной опиатной системы организма на пищевые экзорфины связаны нарушения пищевого поведения (булимия и анорексия). Неудивительно, что активация опиатных рецепторов ведет к увеличению потребления пищи, а оральное введение антагонистов опиатных μ -рецепторов снижает чувство голода и тормозит потребление пищи.

Изменения в профилях иммунореактивности детей с аутизмом были обусловлены также ауто-АТ к серотониновым рецепторам ($n = 16$), белкам аксонов или белкам миелиновых оболочек аксонов ($n = 14$), белку S100 ($n = 27$), к маркеру глиоза — белку GFAP ($n = 13$). Такие же изменения регистрировались у матерей.

Выявленные в нашей работе изменения в эндогенной опиатной системе не только представляют академический интерес, но и могут рассматриваться как указание на дополнительные патогенетически обоснованные меры, направленные на коррекцию состояния у детей с аутизмом. Кроме того, характерные изменения ауто-АТ к компонентам опиатной

Таблица 2

Аномалии профилей иммунореактивности у матерей и детей с аутизмом, выявленные при проведении ЭЛИ-Нейро-Теста

Аномальные пики сывороточной иммунореактивности	Частота встречаемости,			
	мамы (n = 50)		дети с аутизмом (n = 50)	
	абс.	%	абс.	%
АТ к NF-200	9	18,0	17	34,0
АТ к GFAP	14	28,0	13	26,0
АТ к S100	14	28,0	27	54,0
АТ к основному белку миелина	7	14,0	14	28,0
АТ к вольтажзависимому Са-каналу	6	12,0	8	16,0
АТ к Н-холинорецептору (мозгоспецифическая изоформа)	2	4,0	3	6,0
АТ к глутаматным (NMDA) рецепторам	12	24,0	2	4,0
АТ к ГАМК-рецепторам	8	16,0	7	14,0
АТ к дофаминовым рецепторам	18	36,0	5	10,0
АТ к опиатым μ -рецепторам или β -эндорфину	42	84,0	44	88,0
АТ к серотониновым рецепторам	14	28,0	16	32,0

системы могут служить прогностическими маркерами повышенного риска рождения детей с аутизмом уже на этапах прегравидарной подготовки женщин.

Помимо изменений профилей иммунореактивности, ассоциированных с ауто-АТ к компонентам опитной системы, у матерей и их детей-аутистов выявлено сходство аномалий иммунореактивности, ассоциированных с ауто-АТ к NF-200, S100 и серотониновым рецепторам (см. табл. 2).

Естественные нейротропные антитела участвуют в функциональном сопряжении нервной и иммунной систем, а изменение их продукции может сопровождаться нарушением деятельности мозга [8]. У зрелой женщины небольшие изменения в сывороточном содержании нейротропных антител имеют в основном субклиническую выраженность и не сказываются заметно на объективном состоянии и самочувствии [12]. Однако трансплацентарное поступление таких антител к плоду может быть фактором риска возникновения патологии нервной системы у плода и новорожденного ввиду отсутствия сформированных механизмов компенсации и защиты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты представленного исследования в очередной раз подтверждают феномен «материнского импринтинга»,

который играет одну из главенствующих ролей в формировании расстройств аутистического спектра еще во внутриутробном периоде. Избыток сывороточного содержания определяемых аутоантител у женщин сопровождается эмбриотоксическими эффектами и приводит к патологическому течению беременности. Патогенез нарушений гестации отчасти обуславливается участием естественных аутоантител в клиренсе организма беременной женщины и плода от продуктов катаболизма. Выявление аномалий иммунного статуса беременной женщины важно для оценки рисков развития соматических, эндокринных и неврологических изменений у ребенка в первые месяцы и годы жизни.

Обнаруженные в работе иммунологические изменения могут служить прогностическими маркерами существенного повышения риска осложнений беременности, способных привести к рождению детей, страдающих аутизмом. Простой и надежный метод диагностики этих изменений (ЭЛИ-НейроТест) может применяться для массовых обследований женщин, планирующих беременность и относящихся к группе риска (например, уже имеющих ребенка с аутизмом). Выявленные изменения обратимы [7] и подлежат коррекции до беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев А. И. Лицо рака. М.: Медицина, 1994. 240 с. [Ageev A. I. Litsa raka. M.: Meditsina, 1994. 240 s. (in Russian)]
2. Алимов А. В. Характеристика адаптивных реакций у новорожденных с токсико-септическими состояниями, перенесших перинатальную гипоксию // Педиатрия. 2003. № 4. С. 115. [Alimov A. V. Kharakteristika adaptivnykh reaksii u novorozhdennykh s toksiko-septicheskimi sostoyaniyami, perenesshimi perinatal'nuyu gipoksiyu. *Pediatrics*. 2003; 4: 115. (in Russian)]
3. Аутизм в России и в мире. URL: <http://ria.ru/spravka/20120402/615322608.html> (дата обращения — 15.03.2017).
4. Баранов А. А., Щеплягина Л. А., ред. Проблемы подросткового возраста (избр. главы) М.: РАМН, Союз педиатров России, Центр информации и обучения, 2003. 480 с. [Baranov A. A., Shcheplyagina L. A., red. *Problemy podrostkovogo vozrasta (izbrannye glavy)*. M.: RAMN, Soyuz pediatrov Rossii, Tsentri informatsii i obucheniya. 2003. 480 s. (in Russian)]
5. Оловников А. М. Роль парагенома в развитии организмов // Онтогенез. 2007. № 38 (2). С. 136–158. [Olovnikov A. M. Rol' paragenoma v razvitiy organizmov. *Ontogenez*. 2007; 38(2): 136–58. (in Russian)]
6. Поletaev А. В. Иммунология беременности и эмбриотропные аутоантитела // Вестн. МЕДСИ. 2010. № 8. С. 38–44. [Poletaev A. B. Immunologiya beremennosti i embriotropnye autoantitela. *Vestnik MEDSI*. 2010; 8: 38–44. (in Russian)]
7. Поletaev А. В., Иванова Л. Г. Молекулярная диспансеризация. Новые подходы к раннему выявлению патологических изменений в организме человека. Введение в теорию и методические рекомендации для врачей. 7-е изд. М., 2013. 82 с. [Poletaev A. B., Ivanova L. G. *Molekulyarnaya dispanserizatsiya. Novye podkhody k rannemu vyavleniyu patologicheskikh izmeneniy v organizme cheloveka. Vvedenie v teoriyu i metodicheskie rekomendatsii dlya vrachei*. 7-e izd. M., 2013. 82 s. (in Russian)]
8. Поletaev А. В., Морозов С. Г., Ковалев И. Е. Регуляторная метасистема (иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза). М.: Медицина, 2002. 168 с. [Poletaev A. B., Morozov S. G., Kovalev I. E. *Regulyatornaya metasistema (immunoneiroendokrinnaya regulyatsiya gomeostaza)*. M.: Meditsina, 2002. 168 s. (in Russian)]
9. Поletaev А. В., Поletaeva А. А., Пухаленко А. И., Замалева Р. С. и др. Адаптивные иммунные реакции матери и формирование

- расстройств аутистического спектра у ребенка // Вестн. СПбГУ. Сер. 11: Медицина. 2015. № 4. С. 99–113. [Poletaev A. B., Poletaeva A. A., Pukhalenko A. I., Zamaleeva R. S., Cherepanova N. A., Frizin D. V. Adaptivnye immunnye reaksii materi i formirovaniye rasstroystv autisticheskogo spektra u rebenka. *Vestnik SPbGU. Seriya 11. Meditsina*. 2015; 4: 99–113. (in Russian)]
10. Стародубов В. И., Суханова Л. П. Репродуктивные проблемы демографического развития России. М.: Менеджер здравоохранения, 2012. 320 с. [Starodubov V. I., Sukhanova L. P. *Reproduktivnyye problemy demograficheskogo razvitiya Rossii*. M.: Menedzher zdavoookhraneniya, 2012. 320 s. (in Russian)]
11. Autism spectrum disorder. URL: <http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html> (дата обращения — 15.03.2017).
12. Cohen I. R. The Immunological gomonculus speaks in microarray // 1st Moscow International Conference. Natural autoimmunity in physiology and pathology abstracts. 2005. С. 13.
13. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed., text revision (DSM-IV-TR)*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000. 980 p.
14. Duraffourd C., De Vadder F., Goncalves D., Delaere F. et al. μ -Opioid receptors and dietary protein stimulate a gut-brain neural circuitry limiting food intake // *Cell*. 2012. Vol. 150. N 2. P. 377–388.
15. Messmer R. L., Nader R., Craig K. D. Brief report: judging pain intensity in children with autism undergoing venepuncture: the influence of facial activity // *J. Autism Dev. Disord*. 2008. Vol. 38. N 7. P. 1391–1394.
16. Moore D. J. Acute pain experience in individuals with autism spectrum disorders: a review // *Autism*. 2015. Vol. 19. N 4. P. 387–399.
17. Myers S. M., Johnson C. P. Management of children with autism spectrum disorders // *Pediatrics*. 2007. Vol. 120. N 5. P. 1162–1182.
18. Prevalence of autism spectrum disorders — autism and developmental disabilities monitoring network, 14 sites, United States, 2008 // *Surveill. Summ*. 2012. Vol. 61 (SS03). P. 1–19.
19. Rossignol D. A., Frye R. E. A review of research trends in physiological abnormalities in autism spectrum disorders: immune dysregulation, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and environmental toxicant exposures // *Mol. Psychiatry*. 2012. Vol. 17. N 4. P. 389–401.
20. Treating autism publications. Medical comorbidities in autism spectrum disorders. URL: <http://www.autismtreatment.org.uk> (дата обращения — 15.03.2017). 

Библиографическая ссылка:

Цахилова С. Г., Хмельницкая А. В., Гулин И. Е., Мальсагова А. А., Бегизова А. М. Влияние материнских аутоантител на формирование нервной системы ребенка // Доктор.Ру. 2017. № 4 (133). С. 30–33.

Citation format for this article:

Tsakhilova S. G., Khmel'nitskaya A. V., Gul'in I. Ye., Malsagova A. A., Begizova A. M. Effects of Maternal Autoantibodies on Development of the Fetal Nervous System. *Doctor.Ru*. 2017; 4(133): 30–33.