

ИССЛЕДОВАНИЕ И ДИАГНОСТИКА РАС

RESEARCH & DIAGNOSIS OF ASD

ГАМК, дефициты нейротрансмиттера глутамата при аутизме и их нейтрализация как новая гипотеза эффективной стратегии лечения

Эль-Ансари А.

Университет короля Сауда, Эр-Рияд, Саудовская Аравия.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1404-5248>, e-mail: afafkelansary@gmail.com

Расстройства аутистического спектра (РАС) — это нарушения психического развития, характеризующиеся снижением социального взаимодействия и повторяющимся поведением. Механизмы этиологии РАС все еще неизвестны; однако ГАМК-эргической системе уделяется большое внимание в связи с тем, что она обладает потенциалом терапевтической мишени. Основываясь на том факте, что у людей с аутизмом отмечена измененная экспрессия генов, сопутствующая нарушению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и целостности кишечного барьера, повышенный уровень глутамата в крови и тромбоцитах пациентов с РАС может быть связан с меньшим количеством мозжечковых ГАМК-эргических нейронов, менее активными ГАМК-синтезирующими ферментами и сниженным уровнем ГАМК в мозге. Эксайтотоксичные уровни высвобождения глутамата запускают каскад разрушительных клеточных событий, приводящих к отсроченной гибели нейронов. В соответствии с нашим пониманием эксайтотоксичности глутамата добавки ГАМК теоретически могут быть полезны при лечении определенных фенотипов аутизма. Хотя эффективных и безопасных препаратов, предотвращающих вызванные глутаматом повреждение и гибель клеток, до сих пор не существует, мы надеемся, что благодаря совместным усилиям нам удастся разработать лучшие варианты лечения. В данной статье автор выдвинула гипотезу о том, что использование интегрированной стратегии лечения с применением добавок ГАМК, регуляцией уровня хлорида (Cl⁻) и магния (Mg²⁺), добавками витамина D, пробиотиков для усиления экспрессии рецепторов ГАМК-A и глутаматдекарбоксилазы (GAD), а также мемантина для активации транспортеров глутамата и ингибирования NMDA рецепторов, может привести к снижению уровней глутамата, поддержать функционирование рецепторов ГАМК и тем самым воздействовать на повторяющееся поведение, нарушения социального взаимодействия и судорожные припадки у людей с аутизмом.

Ключевые слова: аутизм; эксайтотоксичность глутамата; гамма-аминомасляная кислота; витамин D; кишечная микробиота.

Финансирование. Этот проект финансировался Национальной программой в области науки, технологий и инноваций (MAARIFAH), Город науки и технологии Короля Абдулазиза, номер гранта: 08-MED 510-02.

Благодарности. Автор благодарит деканат научных исследований и RSSU Университета короля Сауда за их техническую поддержку. Особая благодарность госпоже Рамеса Шафи Бхат, факультет биохимии, Колледж наук, КГУ за ее огромные усилия по улучшению рукописи.

Для цитаты: Эль-Ансари А. ГАМК, дефициты нейротрансмиттера глутамата при аутизме и их нейтрализация как новая гипотеза эффективной стратегии лечения // Аутизм и нарушения развития. 2020. Том 18. № 3. С. 46–63. DOI: <https://doi.org/10.17759/autdd.2020180306> (In Russ.).

GABA and Glutamate Imbalance in Autism and Their Reversal as Novel Hypothesis for Effective Treatment Strategy

Afaf El-Ansary

King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1404-5248>, e-mail: afafkelansary@gmail.com

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by reduced social communication and repetitive behaviors. The etiological mechanisms of ASD are still unknown; however, the GABAergic system has received considerable attention due to its potential as a therapeutic target. Based on the fact that individuals with autism demonstrate altered gene expression concomitant with impaired blood brain barrier (BBB), and gut barrier integrities, so increased glutamate levels in the blood and platelets of ASD patients can be related to lower numbers of cerebellar GABAergic neurons, less active GABA-synthesizing enzymes, and decreased brain GABA levels. Excitotoxic levels of released glutamate trigger a cascade of deleterious cellular events leading to delayed neuronal death. According to our understanding of glutamate excitotoxicity, GABA supplementation could theoretically be useful to treat certain autistic phenotypes. While there is still no effective and safe medication for glutamate-related cell damage and death, combined efforts will hopefully develop better treatment options. Here I hypothesize that an integrated treatment strategy with GABA supplements, regulation of chloride (Cl⁻) and magnesium (Mg²⁺) levels, vitamin D supplements, probiotics to enhance GABA_A receptor and glutamate decarboxylase (GAD) expression, and memantine to activate glutamate transporters and inhibit NMDA receptors, could collectively reduce glutamate levels, maintain functional GABA receptors and thus treat repetitive behavior, impaired social behavior, and seizure activity in individuals with autism.

Keywords: autism; glutamate excitotoxicity; gamma-aminobutyric acid; vitamin D; gut microbiota.

Funding. This project was funded by the National Plan for Science Technology and Innovation (MAARIFAH), King Abdulaziz City for Science and Technology, Kingdom of Saudi Arabia, Award number: 08-MED 510-02.

Acknowledgements. The author thank the Deanship of Scientific Research and RSSU at King Saud University for their technical support." Special thanks for Mrs Ramesa Shafi Bhat, Biochemistry Department, College of Science, KSU for her great efforts in improving the manuscript.

For citation: El-Ansary A. GABA and Glutamate Imbalance in Autism and Their Reversal as Novel Hypothesis for Effective Treatment Strategy. *Autizm i narusheniya razvitiya = Autism and Developmental Disorders*, 2020. Vol. 18, no. 3, pp. 46–63. DOI: <https://doi.org/10.17759/autdd.2020180306> (In Russ.).

Введение

Расстройства аутистического спектра (РАС) — это сохраняющиеся на протяжении всей жизни очень разнообразные нарушения психического развития, клиническими проявлениями которых являются нарушение социального взаимодействия и коммуникации, ограниченные интересы и стереотипное поведение [34]. Распространенность РАС увеличивается; следовательно, необходимо определить ключевые механизмы его этиологии, которые помогут облегчить идентификацию прогностических и диагностических маркеров и помочь в разработке терапевтических методов. Существует множество этиопатологических механизмов, связанных с аутизмом; наиболее признанные из них включают системную иммунную активацию и эксайтотоксичность. Считается, что хроническое воспаление является отличительной особенностью многих нарушений психического развития [81; 93]; согласно исследованиям, у значительного количества пациентов с РАС наблюдается дисфункция иммунной системы [37; 87]. Нейровоспаление было

обнаружено в посмертных препаратах мозга молодых и пожилых людей с аутизмом [56; 93; 122].

В настоящий момент появляется все больше доказательств того, что генетические и средовые факторы риска при аутизме приводят к нарушению баланса между возбуждающей глутамат-опосредованной и ингибирующей ГАМК-опосредованной нейротрансмиссией; это может помочь определить цели терапии при данном расстройстве [18; 89; 104; 107].

Гипотеза, согласно которой ГАМК может быть выбрана в качестве мишени, подходящей для терапии аутизма, подтверждается достаточно высокой распространенностью эпилепсии у пациентов с РАС, а также частым присутствием эпилептиформной активности, наблюдаемой на электроэнцефалограммах (ЭЭГ) пациентов с РАС [101].

Более того, после блокирования материнского окситоцина, играющего важную роль в раннем постнатальном переходе ГАМК-эргического сигнального пути от возбуждения к торможению, у мышей наблюдали появление электрофизиологических и поведенческих особенностей, сходных с проявлениями аутизма [119; 120].

Эти данные позволяют считать модель дисбаланса возбуждения и торможения одной из ведущих гипотез, объясняющих этиологию аутизма. Следовательно, точная и интегрированная корректировка обмена веществ в тканях мозга посредством регуляции уровня глутаминовой кислоты и ГАМК может стать стратегией лечения аутизма.

У нас пока нет четкого механизма действий в отношении введения добавок ГАМК, и нам еще предстоит получить полную информацию о роли ГАМК в изменении поведения, а также о возможности ее прохождения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) у людей. Однако согласно данным многочисленных клинических исследований, ГАМК обладает терапевтическим эффектом для мозга [16; 52; 72; 99].

Связь метаболизма глутамата и ГАМК

Широко известно, что метаболизмы глутамата и ГАМК тесно связаны, поэтому изменение любого промежуточного метаболита может оказывать влияние на оба нейротрансмиттера. Глутаминаза — это фермент, катализирующий превращение глутамата в глутамин, при этом глутамин может либо храниться в астроцитах, либо преобразовываться в глутамат и в глутаматергических, и в ГАМК-эргических нейронах [103]. Между синаптическими событиями нормальные уровни глутамата и ГАМК остаются низкими за счет постоянного транспортер-опосредованного обмена через клеточную мембрану [17; 19; 28; 111]. Эти транспортеры завершают синаптическую нейротрансмиссию и запускают обратный захват нейротрансмиттеров. В возбуждающих нейронах глутамат транс-

портируется в везикулы посредством везикулярных транспортеров глутамата, в то время как в тормозящих нейронах глутамат вначале трансформируется в ГАМК посредством декарбоксилазы глутаминовой кислоты (GAD), а затем транспортируется в везикулы через везикулярные ГАМК транспортеры. После высвобождения оба нейротрансмиттера захватываются высокоаффинными транспортерами и возвращаются к нейронам и близлежащей нейроглии для повторного использования. Следовательно, ГАМК, глутамат и глутамин постоянно сменяют друг друга. Однако при аутизме уровни ферментов, контролирующих цикл глутамин-глутамата-ГАМК, изменяются, и следовательно, в мозге пациента с аутизмом метаболизм глутамин-глутамата-ГАМК с большой вероятностью будет атипичен [46; 128].

Высокая концентрация глутамата и глутамин (Glx), ГАМК в височной доле, а также высокие уровни глутамата в слуховой коре были непосредственно связаны с тяжестью клинических проявлений РАС [22]. Увеличение уровня глутамата/креатина и Glx в передней поясной коре связано с серьезными нарушениями социального взаимодействия и коммуникации [38; 117]. Согласно гипотезе Fatemi о гипер-глутаматергическом происхождении аутизма [47], низкие уровни фермента GAD и увеличенное количество астроцитов, захватывающих синаптический глутамат и ресинтезирующих глутамин и глутамат, приводит к избытку глутамата в коре головного мозга у пациентов с аутизмом. Чрезвычайно низкие уровни изоформ 65 и 67 kDa GAD у людей с РАС могут объяснять увеличение у пациентов с аутизмом уровня глутамата в тромбоцитах и в крови в целом [43]. Дефицит GAD может быть вызван или связан с нарушениями уров-

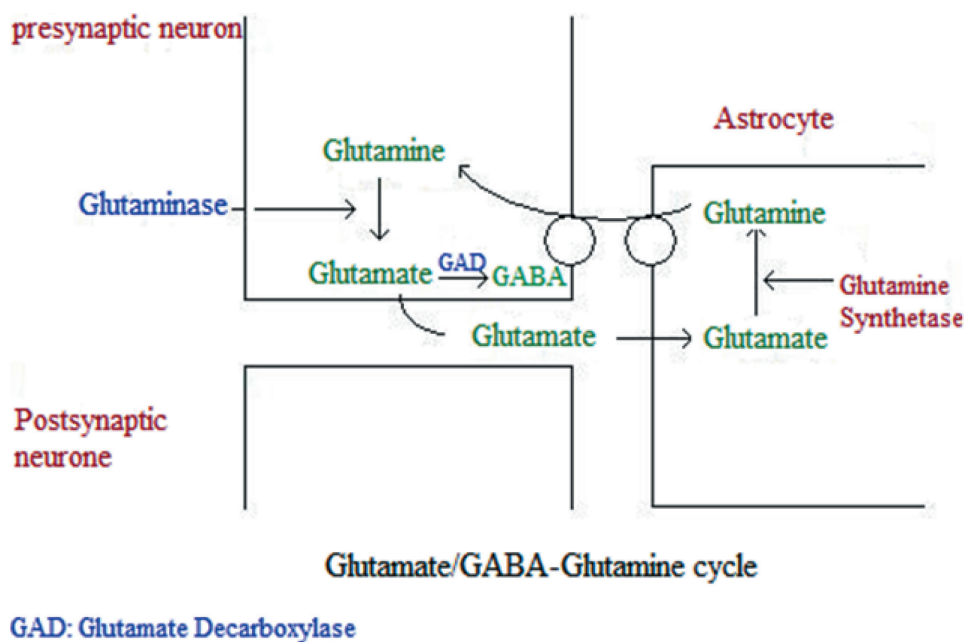


Рис. 1. Цикл глутамат-ГАМК-глутамин

ней глутамата/ГАМК или плотности транспортеров/рецепторов в мозге человека с РАС.

Для конверсии глутамата в глутамин посредством глутаминсинтетазы требуется аммиак, который помогает очистить обе молекулы. Широко известно, что у пациентов с дисфункцией печени и у детей с нарушениями цикла мочевины процесс детоксикации аммиака проходит неэффективно, что приводит к высокой концентрации аммиака и глутамин в мозге [48]. Согласно Liu et al. [75], у детей с аутизмом наблюдался высокий уровень аммиака в мозге, но низкий уровень содержания глутамин и сывороточного глутамин, а также дисфункция транспортеров глутамата. Эти данные были подтверждены Saleem et al. [107], отметившими повышение уровня аммиака, значительное снижение концентрации мочевины и серьезное увеличение соотношения глутамата/глутамин в плазме пациентов с аутизмом по сравнению с контрольной группой, из чего был сделан вывод о том, что глутамат-глутаминовый цикл у таких пациентов был значительно нарушен. В дополнение, Liu [75] обнаружила группу из 7 индикаторов аминокислот в моче, которые могут отличать образцы мочи детей с РАС и здоровых детей контрольной группы. В совокупности они могут быть связаны с возможным дисбалансом между возбуждающим и тормозящим метаболизмом аминокислот у детей с РАС. Значительно измененные показатели аминокислот в моче могут быть потенциальными диагностическими биомаркерами РАС.

Отметив высокий уровень аммиака в плазме и высокую концентрацию ГАМК в крови и моче мальчика с аутизмом, Cohen [29] указал на то, что уровни ГАМК в плазме имеют положительную корреляцию с уровнями аммиака в плазме. Dhossche et al. [33] обнаружили высокий уровень ГАМК в плазме детей с РАС в возрасте 5–15 лет. Также интересно отметить, что лихорадка приводит к увеличению содержания в спинномозговой жидкости таурин, но к снижению концентрации ГАМК [75].

Было выдвинуто предположение о том, что аммиак, производимый кишечными дрожжевыми грибами *Candida albicans*, формирует метаболит, функционирующий в мозге человека с РАС подобно ГАМК [24]. Wakefield et al. [126] предположили, что кишечные бактерии у детей с аутизмом производят намного больше аммиака, чем может нейтрализовать их ослабленная печень. Например, это может произойти в случае, если произошел чрезмерный рост числа патогенных бактерий в связи с применением антибиотика *per orum*. Еще одним патогенетическим последствием, связанным с глутаматом, является вакцинация. Hoernlein [63] отметил, что для сохранения вирусного компонента вакцины, в особенности вакцины против кори, свинки, краснухи (MMR), как правило, заключены в оболочку из гидролизованного желатина, который является богатым источником глутамата. В присутствии низкоаффинных транспортеров глутамата, отвечающих за обмен

цистина и глутамата между внутренней частью и внешней поверхностью клетки в отношении 1:1, происходит аккумуляция внеклеточного глутамата, что вызывает обструкцию обмена цистина-глутамата, и в результате наблюдается снижение клеточных запасов цистина как главного предшественника серо-содержащей аминокислоты и глутатиона. Это может объяснить взаимосвязь между эксайтотоксичностью глутамата и оксидативным стрессом как двумя этиологическими механизмами аутизма [39].

ГАМК-эргическая система и аутизм

Роли ГАМК-эргической системы в аутизме уделяется большое внимание в связи с несколькими факторами. Исследования в области аутизма показали 1) уменьшение количества ГАМК-эргических клеток Пуркинье в мозжечке, особенно в задней доле [8; 127]; 2) снижение уровней активности ключевых синтезирующих ферментов (GAD65 и GAD67) в мозжечке и теменной коре [46] и снижение уровней GAD67 в клетках Пуркинье [128]; 3) патологические изменения в глубоких ядрах мозжечка — области мозга, богатой ГАМК-эргическими нейронами, — которые чаще встречаются у мужчин, чем у женщин [23; 65; 88]; 4) снижение плотности рецепторов гамма-аминомасляной кислоты типа А (ГАМК-А) в определенных зонах гиппокампа [15; 70; 123]; 5) самая распространенная хромосомная аномалия при аутизме — изменение(я) в хромосоме 15q11-q13 — области, содержащей три гена-кандидата субъединицы рецептора ГАМК-А, связанных с аутизмом [108; 110], ген субъединицы рецептора $\alpha 5$ ГАМК-А [80]; и 6) повышение содержания ГАМК в плазме детей с аутизмом в возрасте 5–15 лет [39; 42].

Рецепторы ГАМК-А — гетеропентамерические ионотропные рецепторы, состоящие из 19 различных субъединиц. Большинство из них имеют две субъединицы α , две субъединицы β и одну субъединицу γ или δ [91]. Рецепторы ГАМК-А, содержащие субъединицу $\alpha 5$ ($\alpha 5$ ГАМК-А), играют важную роль в связи со своей ограниченной дистрибуцией и отличительными физиологическими и фармакологическими характеристиками [28; 74]. Экстрасинаптические рецепторы $\alpha 5$ ГАМК-А обладают высоким уровнем экспрессии в гиппокампе и находятся на низком в коре и в гипоталамусе. Активация данных рецепторов приводит к возникновению стимулирующего ингибирующего тока, который ослабляет возбудимость и синаптическую пластичность [26; 79]. Рецепторы $\alpha 5$ ГАМК-А также играют трофическую роль и регулируют развитие нервных цепей [74].

Интересно отметить, что у мышей с нокаутированным геном *Gabra5*–/– и с отсутствием гена субъединицы $\alpha 5$ наблюдается множество особенностей, напоминающих симптомы аутизма, например, на-

рушение социального взаимодействия, аномальные когнитивные функции и функции памяти, а также нарушения сна [85; 131]. Фактически, самой распространенной вариацией числа копий при аутизме является дупликация участка q11.2-13 хромосомы 15 [86], кодирующей субъединицы $\alpha 5$, $\beta 3$ и $\gamma 3$ рецептора ГАМК-А [87]. У пациентов с аутизмом были также обнаружены редкие варианты гена, кодирующего субъединицу $\alpha 5$ [131]. Это позволяет предположить, что дисфункция рецепторов $\alpha 5$ ГАМК-А может приводить к эксайтотоксичности глутамата и к развитию некоторых вариантов РАС. Роль рецепторов ГАМК-А в этиологии аутизма была подтверждена Han et al. [61], которые показали, что низкие дозы бензодиазепинов как агонистов рецептора ГАМК-А ведут к увеличению нейротрансмиссии торможения посредством положительной аллостерической модуляции постсинаптических рецепторов ГАМК-А на модели аутизма у грызунов. Это соответствовало улучшению социального взаимодействия и когнитивных способностей, а также сокращению повторяющегося поведения. Напротив, отрицательная аллостерическая модуляция рецепторов ГАМК-А приводила к нарушению социального взаимодействия у мышей дикого типа C57BL/6J и 129SvJ.

Регуляция содержания хлора в нейронах играет важную роль в динамической регуляции ГАМК-эргического ингибирования в процессе пре- и постнатального развития мозга. Данная регуляция зависит в основном от двух котранспортеров катион-хлорида (ССС), K^+/Cl^- котранспортера КСС2 и $Na^+/K^+/Cl^-$ котранспортера НКСС1, активность которого может приводить к снижению или увеличению уровня хлора. Ben-Ari et al. [10] отметили повышение уровня внутриклеточного хлора (Cl^-) и возбуждающей ГАМК на раннем этапе гестации, за которым следовал перинатальный сдвиг от возбуждения к торможению. Данный механизм можно обнаружить во многих участках мозга различных животных, что говорит о том, что он действует на раннем этапе жизни. В основном, он опосредуется контролируемой во время развития экспрессией генов КСС2 и НКСС1, являющихся экспортером и импортером Cl^- соответственно. Несмотря на то, что непосредственная функция рецепторов ГАМК состоит в передаче информации от пресинаптических нейронов к постсинаптическим, в данном процессе также участвуют некоторые другие факторы. К ним относится разница трансмембранного потенциала постсинаптических дендритов и потенциала реверсии хлорид-ионов. Таким образом, ГАМК может вызывать либо деполяризующие (возбуждающие), либо гиперполяризующие (тормозящие) токи. На это также может повлиять местное распределение больших анионов, таких как глутамат. Существуют три состояния, при которых потенциал реверсии хлорид-ионов ниже, выше или равен мем-

бранному потенциалу покоя. Низкие уровни внутриклеточного хлора могут вызвать приток более негативно заряженных ионов, что в свою очередь может усилить ингибирующую функцию рецепторов ГАМК-А. Однако при более высоких уровнях хлора потенциал реверсии выше потенциала покоя клетки, что усиливает возбуждающее действие ГАМК. Когда потенциал реверсии хлора равен потенциалу покоя клетки, стимуляция рецепторов ГАМК-А не вызовет результирующий поток хлора и изменение мембранного потенциала. Поскольку возбуждающий потенциал ГАМК и мембранный потенциал покоя находятся в относительной близости, небольшое увеличение Cl^- может привести к изменению полярности токов ГАМК-А с тормозящей на возбуждающую, что подчеркивает важность поддержания низкого уровня Cl^- [66; 76; 98]. В настоящий момент в исследованиях начинает рассматриваться связь между НКСС1 и КСС2 и этиологией аутизма. Было обнаружено, что мутации в С-терминальном регуляторном домене КСС2 связаны с аутистическими фенотипами [30; 63; 84]. Несколько моделей генетических нарушений, имеющих сильную корреляцию с аутизмом, связаны с изменением соотношения НКСС1/КСС2 [35]. Воздействие вальпроата (VPA) на крыс в гестационном периоде привело к значительной задержке сдвига ГАМК от возбуждения к торможению [62]. Оральный прием селективного антагониста НКСС1 буметанида непосредственно перед родами у беременных крыс, подвергавшихся воздействию VPA, приводил к значительному восстановлению эффекта подъема уровня Cl^- и возбуждающего сигнального пути ГАМК у новорожденных детенышей, что может препятствовать формированию фенотипов аномального поведения [102].

Эксайтотоксичность глутамата как этиологический механизм в аутизме

Эксайтотоксичность глутамата возникает в случае чрезмерной стимуляции рецепторов глутамата (GluRs) избыточным количеством возбуждающего нейротрансмиттера, глутамата, за которым следует повышение межклеточных ионов Ca^{2+} , что в итоге приводит к гибели нейронов [90].

В нескольких исследованиях отмечено, что эксайтотоксичность глутамата, вероятно, является этиологическим механизмом некоторых форм аутизма. GluRs классифицируются как ионотропные рецепторы или метаболические рецепторы (mGluRs) [43; 44]. Каждый тип рецепторов состоит из переменной ассоциации субъединиц, определяющей его биофизические и физиологические характеристики. Рецептор N-метил-D-аспартата (NMDAR) – ионотропный GluR, который как правило состоит из тетрадно расположенных субъ-

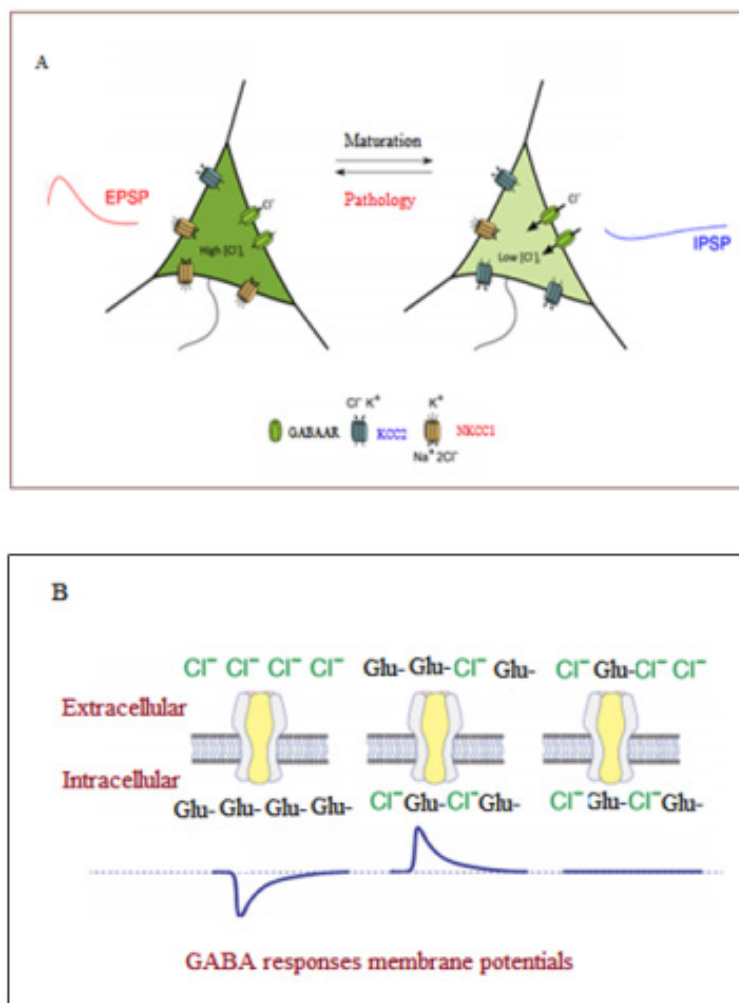


Рис. 2. А: Роль соотношения NKCC1/KCC2 в нейротрансмиссии ГАМК, В: Различные ответные мембранные потенциалы ГАМК

единиц рецептора подтипов GluN1, GluN2A-D, GluN3A и B. В процессе развития в составе этих субъединиц происходят значительные модификации. В мозге млекопитающих функциональным NMDAR рецептора необходима субъединица GluN1, связанная с одной или большим количеством субъединиц GluN2. Участки связывания магния (Mg^{2+}) внутри NMDAR регулируют его функцию, при этом Mg^{2+} играет критически важную роль блокатора потенциал-зависимого канала. При деполяризации высвобождается блокада Mg^{2+} , что позволяет продолжение потенциала действия. Чувствительность к блокаде Mg^{2+} варьирует в зависимости от состава и соотношения субъединиц. Ионы Mg^{2+} в основном противопоставлены ионам Ca^{2+} ; при приеме агонистов NMDA-рецептора можно избежать судорожных припадков, вызванных дефицитом Mg^{2+} [41]. Поскольку Mg^{2+} необходим для многих ферментов мозга, сильное снижение Mg^{2+} в модели аутизма, вызванного пропионой кислотой (PPA) у грызунов, недавно было связано с эксайтотоксичностью глутамата как перманент-

ной характеристикой аутизма у ювенильных крыс [41; 50; 78]. В случае дефицита Mg^{2+} избыточный Ca^{2+} и глутамат могут вызвать в мозге синаптическую дисфункцию, которая может проявляться как повторяющееся поведение, нарушение социального взаимодействия, судорожные припадки и гиперреактивность, как уже было упомянуто [3; 31; 32].

Рецепторы альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) — это ионотропные рецепторы, состоящие из субъединиц GluA1-4 (GluR1-4 в старой терминологии). Присутствие субъединицы GluA2 (GluR2) в AMPAR блокирует поступление Ca^{2+} в нейрон [14]. Чувствительность AMPAR регулируется в зависимости от того, содержат ли они субъединицу GluA2 (GluR2) при транспортировке в нейронную мембрану или нет. В последнем случае AMPAR становятся проницаемыми для Ca^{2+} , и передача AMPAR без GluA2 синаптической единице способствует усилению вызванной глутаматом нейронной активации, которую можно наблюдать в долговременной потенциации (LTP), пластичности, и во время неврологического развития. При патологи-

ческих состояниях, таких как воспаление, активность AMPAR, не содержащих GluA2, может запустить экс-айтотоксичное повреждение [50; 71].

Edfawy et al. [36] изучали функциональную роль *Gprasp2*, гена, связанного с нарушениями психического развития. Этот ген кодирует белок, отвечающий за пост-эндоцитозную организацию рецепторов, сопряженных с G-белком. Они обнаружили, что делеция *Gprasp2* приводит к проявлению черт РАС, а также к изменениям синаптической нейротрансмиссии у мышей. Изменение уровней экспрессии *Gprasp2* привело к снижению контактной эффективности mGluR5 и изменению дендритной сложности, плотности шиповатых клеток и созревания синапсов. Эти результаты показывают, какую роль играет *Gprasp2* в глутаматергических синапсах, и описывают вероятный механизм, посредством которого этот ген может быть связан с аутизмом.

Астроцит-опосредованный клиренс свободного глутамата от синаптической щели в основном происходит посредством двух астроглиальных высокоаффинных транспортеров глутамата — транспортеров возбуждающей аминокислоты 1 и 2 (EAAT1 и 2); в модельных экспериментах на грызунах их классифицируют как транспортер аспартата глутамата (GLAST) и глутамат транспортер-1 (GLT-1) соответственно. Эти транспортеры используют электрохимические градиенты клеточных мембран в качестве движущих сил для переноса глутамата во внутриклеточное пространство [4]. Традиционно считалось, что после захвата астроцитами глутамат конвертируется в нетоксичный глутамин посредством глутаминсинтетазы, которая впоследствии высвобождается в межклеточную жидкость и захватывается нейронами для последующего использования с целью рециркуляции глутамата для пополнения пула нейротрансмиттеров [112]. Однако согласно более современным данным, в некоторых физиологических и патологических условиях астроциты способны высвобождать глутамат с помощью различных механизмов [25; 124]. Было описано несколько механизмов, связывающих высвобождение глутамата из астроцитов с эксайтотоксичностью, наблюдаемой при аутизме; в основном эти механизмы включают активацию микроглии [11; 94; 115]. В связи с тем, что EAAT играют ключевую роль в неврологических нарушениях, они являются мишенями для разработки новых стратегий лечения болезней мозга [59; 115]. Согласно одному из последних исследований, бета-лактамы антибиотики могут значительно увеличить экспрессию гена *EAAT2/GLT-1* на модели аутизма у грызунов [3].

Транспортеры высокоаффинного глутамата (L-Glu) способствуют обратному захвату L-Glu в нейроны и клетки микроглии [20]. Эти транспортеры комбинируют захват L-Glu с обменом одного иона H^+ , одного иона K^+ и 3 ионов Na^+ [6]. При аутизме часто

говорят о нарушениях транспортеров глутамата и глутамин [6]. Цистин — это незаменимая аминокислота для биосинтеза восстановленного глутатиона (GSH), для его захвата требуется цистин-глутаматный обменник SLC7A11 [95]. Данный транспортер катализирует захват одной молекулы цистина с высвобождением одной молекулы L-Glu. В связи с его высокой экспрессией в астроцитах, но не в нейронах, нейроны зависят от астроцитов в плане выработки GSH. Когда цистин заходит в астроциты, он формирует трипептид GSH. Синтезированный GSH может высвободиться во внеклеточное пространство, после чего происходит ферментативная реакция, приводящая к формированию цистеина. Затем цистеин захватывается нейронами посредством транспортера SLC1A1 с последующим синтезом GSH. Делеция GSH как патологическая характеристика аутизма может повлиять на способность клеток поглощать свободные радикалы, что делает их подверженными аккумуляции активных форм кислорода (ROS), и может привести к повреждению транспортера L-Glu SLC1A2, особенно в двигательных нейронах. В совокупности с дополнительными изменениями, включая активацию каспаз как про-апоптозных маркеров, это в итоге приводит к гибели.

Ford et al. [53] обнаружили, что сильные аутистические проявления связаны с концентрацией ГАМК+ и с увеличением соотношения глутамат/ГАМК+ в нижней части правого полушария мозга. Предыдущие исследования также показали, что рост возбуждающей и снижение тормозящей нейротрансмиссии связаны с аутизмом, в особенности с нарушениями в коммуникации [54; 55; 68; 129]. Эти результаты соответствуют данным, полученным при исследованиях на животных; в этих исследованиях было показано, что нарушения коммуникации, вызванные увеличением соотношения глутамат/ГАМК+, могут быть уменьшены посредством увеличения тормозящей нейротрансмиссии ГАМК-эргических нейронов [27; 109; 129].

Для понимания роли активации микроглии в дисбалансе возбуждения/торможения при аутизме Коуама и Икегава [73] выдвинули две различные гипотезы. Широко известно, что в процессе развития в здоровом мозге изначально формируются дополнительные нефизиологические возбуждающие синапсы. Эти ненужные или менее активные синапсы отсекаются микроглией; сохраняются только функционально зрелые синапсы [12]. Коуама и Икегава выдвинули две гипотезы: 1) при аутизме микроглия может не обнаруживать и не отсекавать незрелые синапсы, что приводит к сохранению и избыточному количеству возбуждающих синапсов; и 2) чрезмерно активная микроглия может селективно отсекавать ГАМК-эргические синапсы торможения.

Данные гипотезы соответствуют идее о том, что нарушение активации микроглии из-за иммунной

стимуляции, например, материнской инфекции в критическом периоде развития, может негативно повлиять на синаптогенез [13]. Отсечение микроглией зависит от активности, что говорит о том, что эксайтотоксичная стимуляция в пренатальном или раннем постнатальном периоде может также оказать негативное влияние на архитектуру мозга. Vilbo et al. показали, что активация микроглии мозга на раннем этапе жизни может иметь долгосрочные последствия для функционирования мозга, которые могут проявляться даже во взрослом возрасте [13; 14].

Дефицит витамина D и дисбаланс нейротрансмиссии возбуждения/торможения при аутизме

Известно, что аутизм чаще встречается в регионах с относительно низким воздействием ультрафиолетового излучения, например, в городах и в регионах с большим загрязнением воздуха и высоким количеством осадков [45]. Исследования на животных подтвердили, что серьезный дефицит витамина D во время беременности оказывает негативное влияние на большое количество белков, отвечающих за развитие мозга, в результате чего у новорожденных животных наблюдаются изменения, аналогичные тем, что мы видим у пациентов с аутизмом [60; 125]. Meguid et al [82] измерили уровень витамина D сыворотки у детей с аутизмом из Египта и сравнили их с результатами контрольной группы. Ученые отметили, что у пациентов с аутизмом уровень витамина D3 был значительно ниже, чем у контрольной группы. Во многих исследованиях было показано, что дефицит витамина D является этиологическим механизмом аутизма [1; 40; 51; 57; 87; 125], и только в двух исследованиях не была обнаружена разница по данному показателю между детьми с аутизмом и контрольной группой [121].

Принимая во внимание вышесказанное, рекомендуется назначать добавки с витамином D детям с аутизмом, у которых наблюдается недостаточное содержание данного витамина. Saad et al. [106] отметили, что добавки с витамином D могут использоваться в качестве стратегии терапии аутизма. В рамках когортного исследования дети с расстройствами аутистического спектра получали добавки витамина D в дозировке 300 МЕ/кг/день; в результате исследования было установлено следующее: 1) дети с конечным уровнем витамина D3 в сыворотке ниже 30 нг/мл не продемонстрировали каких-либо улучшений клинической картины; 2) 31 из 102 детей с конечными уровнями витамина D3 в сыворотке между 30–39 нг/мл показали уменьшение баллов по Оценочной шкале раннего детского аутизма (CARS) на 1,5–4,5 балла; и 3) дети с конечными уровнями витамина D3 в сыворотке выше

40 нг/мл показали снижение по CARS от 3,5 до 6,5 баллов. Предположительно, это говорит о том, что нижняя граница уровня витамина D при терапии аутизма составляет 40 нг/мл, или по крайней мере выше 30 нг/мл. Feng et al. [50] показали значительное улучшение состояния людей с РАС и уменьшение симптомов после приема витамина D в течение трех месяцев (при пероральном введении или в форме внутримышечных инъекций), при этом пациенты более младшего возраста лучше отвечали на терапию. Более того, в исследованиях на животных было показано, что витамин D обладает скорее защитным, а не терапевтическим эффектом в случае нейротоксического эффекта, вызванного у крыс пропионовой кислотой, поскольку было обнаружено значительное улучшение измененных уровней интерферона-гамма (IFN- γ), серотонина, глутатиона-S-трансферазы, а также уменьшение повреждения ДНК [2]. Конечно, для изучения взаимосвязи между клиническим ответом на витамин D, долгосрочными последствиями применения добавок, содержащих витамин D и биологическими изменениями у пациентов с аутизмом требуются дополнительные крупномасштабные международные многоцентровые исследования.

Эпидемиологические исследования показали, что дефицит витамина D связан с рядом неврологических и психиатрических нарушений, включая аутизм [59; 61; 68; 70]. Известно, что дефицит витамина D приводит к значительному снижению уровня глутаматдекарбоксилазы, ключевого фермента ГАМК-эргических интернейронов, а также глутамата и глутамина в мозговой ткани у мышей [61]. Таким образом, можно предположить, что эксайтотоксичность глутамата и нарушение цикла глутамат-глутамин-ГАМК при аутизме могут быть скорректированы посредством устранения дефицита витамина D [126].

Для проверки данного предположения можно рассмотреть недавнее исследование Krisanova et al. [70], в котором было показано, что дефицит витамина D3 приводит к нарушению синаптической нейротрансмиссии, оказывая воздействие как на Ca^{2+} -зависимые, так и на Ca^{2+} -независимые процессы. Ca^{2+} -зависимое действие дефицита витамина D3 было связано со снижением эксайтотоксичного высвобождения глутамата и ГАМК, предположительно вызванного неправильным функционированием потенциал-зависимых каналов Ca^{2+} . Ca^{2+} -независимое действие дефицита витамина D3 было связано со снижением экспрессии транспортеров глутамата и ГАМК, которое, в свою очередь, приводит к сокращению обратного захвата глутамата и ГАМК. Это позволило заключить, что дефицит витамина D3 может быть этиологическим механизмом аутизма, приводящим к нарушению экспрессии транспортеров глутамата/ГАМК и дисбалансу возбуждения/торможения.

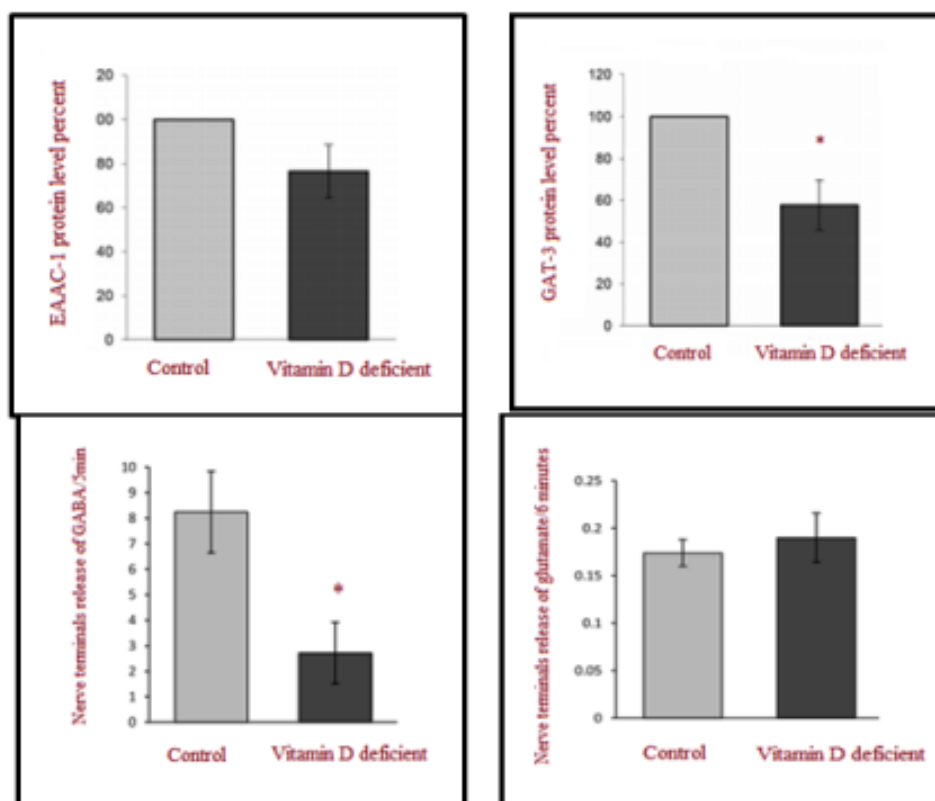


Рис. 3. Экспрессия белка транспортеров EAAC-1 и GAT-3 (повышение) и высвобождение ГАМК и глутамата из синапсов (снижение) у крыс в контрольной группе и группе с дефицитом витамина D3 (на основе работы Krizanova et al. [70])

Роль микробного глутамата и сигнального пути ГАМК в аутизме

Микробная эндокринология рассматривает роль синтезируемых микроорганизмами веществ, участвующих в нейрохимических процессах, таких как ГАМК, глутамат и серотонин, в качестве общего языка, обеспечивающего взаимодействие микроорганизма и организма хозяина. Понимание взаимоотношений микробиоты кишечника и мозга человека как двунаправленной системы взаимного воздействия, связывающей кишечник и мозг посредством нескольких путей, включая эндокринный, иммунный и нейронный, может сделать возможным использование пробиотиков, синтезирующих вещества, участвующие в нейрохимических процессах, как терапевтической стратегии для лечения аутизма.

Наблюдаемое при аутизме нарушение метилирования может быть связано с дисбалансом соотношения ГАМК/Glu. Нарушение пути метилирования препятствует использованию фолата, распадающегося на глутамат. Цикл Кребса играет ключевую роль в метилировании, и его нарушения могут иметь различный характер, например, дефицит витамина B, присутствие тяжелых металлов и токсинов бактерий или дрожжеподобных грибов рода *Candida* [7]. Известно, что у пациентов с аутизмом наблюдается чрезмерное распространение *Candida* [65; 66]. В слу-

чае нарушения метилирования еще больше возрастает важность регуляции уровня глутамата.

Lactobacillus plantarum, *L. paracasei*, *L. lactis*, *Corynebacterium glutamicum*, *Brevibacterium lactofermentum* и *B. flavum* входят в число бактериальных штаммов, способных синтезировать глутамат [117; 131]. В одном исследовании было обнаружено, что приблизительно 15% штаммов молочнокислых бактерий, изолированных из азиатских ферментированных пищевых продуктов, вырабатывают глутамат [97]. Грамположительные и грамотрицательные бактерии, такие как *E. coli* и *Pseudomonas*, могут вырабатывать ГАМК посредством декарбоксилирования глутамата, катализированного GAD. Было показано, что данный фермент связан с гомеостазом pH и выработкой метаболической энергии [9].

Исследования показали, что среди микроорганизмов, которые принято считать полезными для здоровья пробиотиками, один штамм *Lactobacillus* и четыре штамма *Bifidobacterium*, изолированные из кишечника человека, способны вырабатывать ГАМК [98]. Более того, в результате анализа метагеномных данных проекта человеческого микробиома было выдвинуто предположение о том, что гены, кодирующие GAD, могут присутствовать в значительной части микробиоты кишечника человека [22]. ПЦР в реальном времени продемонстрировала снижение количества *Lactobacillus* и *Prevotella* в организме самцов и самок

мышей с нокаутированным геном *Shank3* (генетической модели аутизма) по сравнению с мышами дикого типа. Более того, анализ микробиоты кала и кишечника здоровых самок мышей из контрольной группы показал значительно большее разнообразие родов и видов *Lactobacillus* по сравнению с микробиотой самок этой группы. Это позволяет сделать предположение о том, что большее количество и разнообразие *Lactobacillus* у самок мышей могут служить защитным фактором и объяснением того, почему аутизм чаще встречается у мужчин. В предыдущих исследованиях была показана возможная взаимосвязь между содержанием в организме *Lactobacillus*, аутичными чертами поведения и ГАМК-эргической функцией. В частности, Bravo et al. [22] определили, что *Lactobacillus* может регулировать экспрессию рецептора ГАМК в мозге хозяина посредством секреции ГАМК. У мышей с нокаутом гена *Shank3* экспрессия рецептора ГАМК особенно сильно нарушена в нескольких зонах мозга, включая гиппокамп, который также является одной из зон, поражаемых, согласно результатам исследования, у пациентов с РАС. Анализ корреляции Пирсона между уровнями *L. reuteri*, *L. brevis*, *L. ruminis* и уровнями рецептора ГАМК в особенности показал, что избыток *L. reuteri* имеет значительную корреляцию с экспрессией каждой из трех субъединиц рецептора ГАМК ($\alpha 1$ GABA-A, $\alpha 2$ GABA-A и $\beta 1$ GABA-B).

Терапевтические мишени эксайтотоксичности глутамата как рациональная стратегия лечения

1. Транспортёры глутамата GLAST/GLT-1

В недавней работе Pajarillo et al. [93] было отмечено, что регуляция GLAST/GLT-1 может быть нарушена на генетическом, эпигенетическом, транскрипционном или трансляционном уровне, что приводит к высоким уровням внеклеточного глутамата и эксайтотоксичности. Соответственно, понимание регуляторных механизмов GLAST/GLT-1 было отмечено как основа разработки терапевтических мишеней для лечения аутизма [3; 93]. Лекарственные препараты, такие как бета-лактамы антибиотики, селективные модуляторы рецепторов эстрогенов (SERM), факторы роста, ингибиторы гистондеацетилазы (HDACi) и трансляционные активирующие факторы с заметной эффективностью повышают экспрессию и функционирование GLAST/GLT-1, а также захват глутамата *in vitro* и *in vivo* [93]. Torrez et al. [119] указали на нейропротективное действие мемантина (MN), глутаматергического блокатора канала рецептора N-метил-D-аспартата (NMDAR). Данный препарат мог предотвратить повышение уровней глутамата в спинномозговой жидкости (CSF) и снижение когнитивных способностей у крыс. Его применение способствовало снижению захвата глутамата в гиппокампе и повышению высвобождения белка S100B в CSF в ответ на нейротоксичное воздействие, оказываемое омега-3 кислотой (ОКА).

Этот эффект демонстрирует перспективный защитный механизм взаимодействия нейронов и астроцитов и позволяет отметить, что астроциты могут являться потенциальными мишенями для терапии эксайтотоксичности глутамата.

2. Оксидативный стресс

Оксидативный стресс и сопряженная с ним митохондриальная дисфункция непосредственно связаны с эксайтотоксичностью глутамата при аутизме. Используя множественный регрессивный анализ, El-Ansary [40] показала, что высокие уровни перекисного окисления липидов (ПОЛ) — маркера оксидативного стресса — с одновременным снижением концентрации ферментных и неферментных антиоксидантов (глутатиона, глутатиона/восстановленного глутатиона, тиоредоксина, пероксиредоксинов) были связаны с эксайтотоксичностью глутамата, представленной в форме глутамата, глутамина, соотношения глутамата/глутамина и глутаматдегидрогеназы. На основе этого можно предположить, что оксидативный стресс может быть мишенью для лечения связанных с эксайтотоксичностью глутамата проявлений у пациентов с аутизмом [5; 114].

Продукты ПОЛ воздействуют на цепочку транспорта электронов во внутренней митохондриальной мембране, что приводит к потере мембранного потенциала ($\Delta\psi_m$) и увеличению количества активных форм кислорода (АФК), таких как супероксид-анион и пероксид водорода [84]. Несмотря на то, что нейроны обладают сильными механизмами защиты от антиоксидантов, такими как пероксиредоксины, ферменты супероксиддисмутазы (СОД), такие как Cu^{2+}/Zn^{2+} -СОД (СОД1), Mn^{2+} -СОД (СОД2), глутатионпероксидаза и каталаза (в низкой концентрации), при аутизме их функции серьезно нарушены [101]. В своей недавней работе Rivero-Segura et al. [101] оценили возможный антиоксидантный эффект пролактина (PRL), гормона, секретируемого множеством клеток и тканей, включая молочные железы, Т-лимфоциты и гипоталамус. Ученые доказали, что PRL способствует увеличению активности и количества ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и снижению концентрации ПОЛ как маркера оксидативного стресса, уровень которого, согласно нескольким исследованиям, у пациентов с аутизмом значительно повышен. Более того, было показано, что PRL предотвращает появление вызванной глутаматом митохондриальной дисфункции и значительно улучшает мембранный потенциал ($\Delta\psi_m$) дисфункциональных митохондрий, что говорит о его эффективности в качестве метода лечения. В совокупности эти результаты представлены на рис. 4.

3. Инактивация NMDAR и активация рецепторов mGlu

Избыточная активация NMDAR приводит к аккумуляции межклеточного Ca^{2+} и последующей

гибели нейронов [132]. Многие соединения, включая мемантин и нейростероиды, способны влиять на токсичность глутамата посредством модуляции NMDAR. 20-оксо-5 β -прегнан-3 α -yl сульфат (прегнанолон сульфат, PAS) — эндогенный нейростероид, ингибирующий токи NMDAR. На глутаматергический NMDAR также воздействует множество синтетических нейростероидов [81; 115]. Среди проанализированных соединений наилучший NMDAR-опосредованный нейропротективный эффект был выявлен у 3 α , 5 β -прегнанолон глутамат (PAG)—подобного стероидного соединения (рис. 5). Можно предположить, что он может выступать в качестве терапевтического средства для воздействия на связанные с глутаматом проявления аутизма посредством снижения уровня Ca²⁺, поглощения АФК и предотвращения активации каспазы-3, вызванной глутаматом.

Интересно отметить, что функциональные рецепторы ГАМК-А имеют тенденцию к кластеризации; чрезмерная стимуляция глутаматных NMDA-рецепторов высокими концентрациями глутамата

приводит к притоку кальция и потере кластеризации рецепторов ГАМК-А, что негативно влияет на тормозящий эффект ГАМК. Глутамат также может связываться с рецептором mGluR, что приводит к высвобождению хранящегося внутри кальция в цитозоль нейрона. В свою очередь этот кальций может восстановить кластеризацию постсинаптических рецепторов ГАМК-А посредством взаимодействия с протеинкиназой С. Эти результаты показывают, что сигнальный путь глутамата активируется определенными рецепторами и паттернами кальциевой сигнализации, которые препятствуют контролю тормозящих синапсов ГАМК (рис. 6).

4. Активация ГАМК-эргического рецептора

Высвобождение эксайтотоксичных уровней глутамата запускает каскад событий, ведущих к гибели нейронов. Данное явление заключается в дисбалансе между возбуждением и торможением. Mazzone и Nistri [81] выдвинули гипотезу о том, что усиление сети торможения должно предотвращать эксайтотоксичность и обеспечивать нейропротекцию.

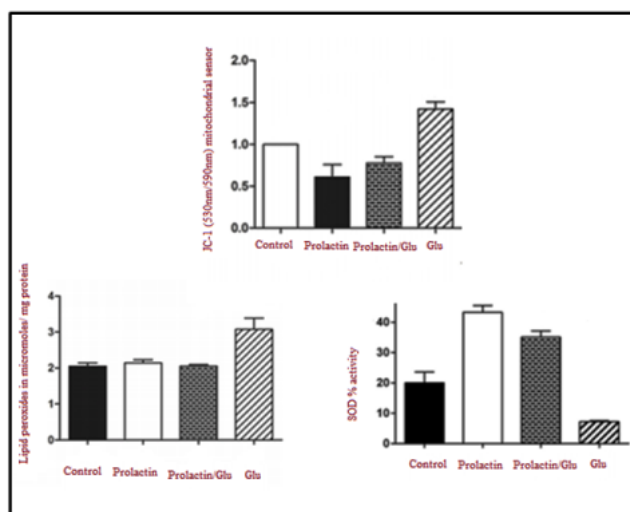


Рис. 4. Терапевтическое воздействие пролактина посредством нейтрализации вызванной глутаматом митохондриальной дисфункции, перекисного окисления липидов и антиоксидантного фермента СОД. JC-1 — датчик потенциала митохондриальной мембраны ($\Delta\Psi_m$), излучающий флуоресценцию при 590 нм, когда митохондрия поляризована (функциональна), и при 530 нм, когда митохондрия деполяризована (нефункциональна) (на основе работы Rivero-Segura et al. [101])

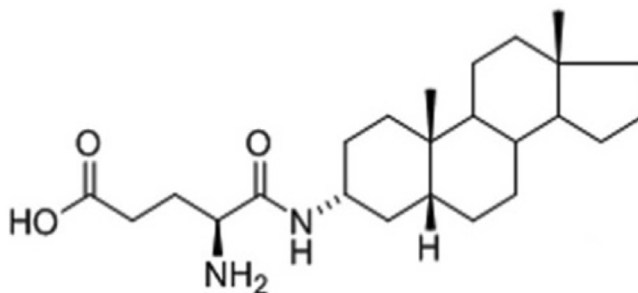


Рис. 5. Химическая структура 3 α , 5 β -прегнанолон глутамат (PAG)-подобного стероидного соединения, показавшего нейропротективный эффект при вызванной глутаматом эксайтотоксичности

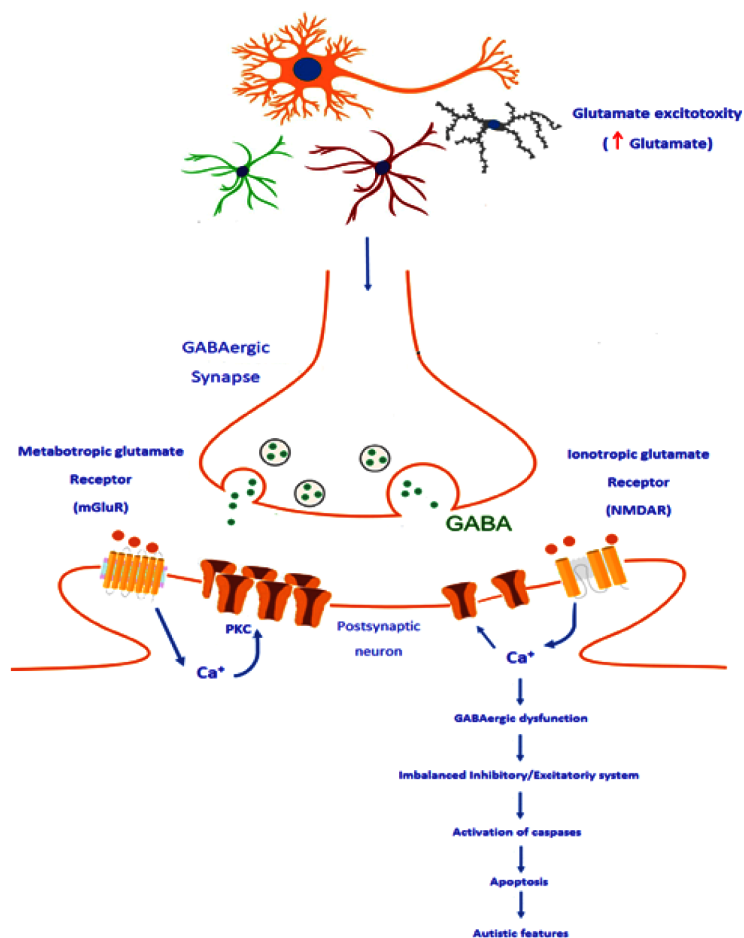


Рис. 6. Предполагаемый механизм дисфункции среди тормозящих связей как этиологический механизм расстройства аутистического спектра посредством потери кластеризации рецепторов ГАМК, вызванной глутаматом, нейротрансмиттером возбуждения. В левой части рисунка показано связывание глутамата с рецептором mGluR, вызывающее высвобождение кальция, хранящегося внутри, в цитозоль нейрона, что приводит к активации протеинкиназы C для поддержания кластеризации и функционирования рецепторов ГАМК-A в постсинаптической мембране. Под воздействием эксайтотоксичности глутамата и понижающей регуляции рецепторов mGluR у пациентов с РАС чрезмерная стимуляция рецепторов NMDA глутаматом приводит к избытку поступления кальция, что вызывает уменьшение кластеризации рецепторов и снижение степени возможности ингибирования нейрона ГАМК. Это может привести к дисбалансу системы возбуждения/торможения, за которым следует активация каспаз (проапоптотные белки), что в итоге приводит к появлению аутистических черт

Они доказали, что высвобождение глутамата, вызванное канином, значительно сокращалось посредством аллостерического ГАМК-A-модулятора мидазолама (10 нМ) или агониста ГАМК 4,5,6,7 – тетрагидроазоксазол[5,4-с]-пиридин-3-олом (ТНПР; 10 мМ), что приводит к нейропротекции.

Заключение

В данной работе представлены доказательства того, что эксайтотоксичность глутамата является одним из факторов, приводящих к появлению расстройств аутистического спектра; в результате была предложена потенциальная стратегия терапии РАС. Корректировка дисбаланса соотношения глутамат-

ного транспортера/ГАМК у людей с аутизмом может применяться на разных уровнях посредством использования множества мишеней, таких как: 1) активация GLAST/GLT-1 для увеличения обратного захвата глутамата; 2) нейтрализация оксидативного стресса; 3) инактивация NMDAR и активация рецепторов mGlu для надлежащего функционирования рецепторов ГАМК; 4) добавки ГАМК; 5) использование пробиотиков, вырабатывающих ГАМК и GAD, например, *Lactobacillus* и *Bifidobacterial*; а также 6) активация ГАМК-эргических рецепторов. В совокупности данные мишени могут помочь понизить уровни глутамата и способствовать надлежащему функционированию рецепторов ГАМК, что делает использование добавок ГАМК успешной и многообещающей стратегией лечения.

Благодаря будущим исследованиям в данном направлении появится возможность создания особых лекарственных препаратов, направленных на эти сигнальные белки, а также модуляции динамики экспрессии NMDAR глутамата, рецепторов и транспортеров mGlu, а также рецепторов ГАМК для терапевтического применения при аутизме.

Рекомендуется проведение дальнейших исследований с использованием оптимальной животной модели и последующее осуществление клинических исследований для доказательства безопасности и эффективности предложенной стратегии с целью повышения успеха трансляционных исследований и их клинического применения в будущем.

Список сокращений:

Рецепторы альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA); Оценочная шкала раннего детского аутизма (CARS); Котранспортеры катион-хлорида (CCC); Спинномозговая жидкость (CSF); Электроэнцефалограмма

(ЭЭГ); Транспортеры возбуждающей аминокислоты 1 (EAAT1); Рецепторы глутамата (GluRs); Транспортер глутамата аспартата (GLAST); Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК); Глутамат (Glu); Глутаматдекарбоксилаза (GAD); Глутамат транспортер -1 (GLT-1); Глутамин (Glx); Гамма-аминомасляная кислота типа А (ГАМК-А); Глутатион (GSH); Ингибиторы гистондеацетилазы (HDACi); Интерферон-гамма IFN-γ; Котранспортер K⁺/Cl⁻ (KCC2); Долговременная потенция (LTP); Котранспортер Na⁺/K⁺/Cl⁻ (NKCC1); Рецептор N-метил-D-аспартата (NMDAR); Активные формы кислорода (ROS); Ферменты супероксиддисмутазы (СОД); Пролактин (PRL); Пропионовая кислота (PPA); Вальпроат (VPA).

Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами

Конфликт интересов:

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов. ■

Литература/References

1. Adams J.B. et al. Nutritional and metabolic status of children with autism vs. neurotypical children, and the association with autism severity. *Nutrition & metabolism*, 2011, vol. 8, no. 1, p. 34. DOI: 10.1186/1743-7075-8-34
2. Alfawaz H., Tamim H., Alharbi S., Aljaser S., Tamimi W. Vitamin D status among patients visiting a tertiary care center in Riyadh, Saudi Arabia: a retrospective review of 3475 cases. *BMC public health*, 2014, vol. 14, no. 1, p. 159. DOI: 10.1186/1471-2458-14-159
3. Al-Suwailem E., Abdi S., Bhat R.S., El-Ansary A. Glutamate Signaling Defects in Propionic Acid Orally Administered to Juvenile Rats as an Experimental Animal Model of Autism. *Neurochemical Journal*, 2019, vol. 13, no. 1, pp. 90–98. DOI: 10.1134/S1819712419010021
4. Anderson C.M., Swanson R.A. Astrocyte glutamate transport: review of properties, regulation, and physiological functions. *Glia*, 2000, vol. 32, no. 1, pp. 1–14.
5. Angelova P.R., Abramov A.Y. Role of mitochondrial ROS in the brain: from physiology to neurodegeneration. *FEBS letters*, 2018, vol. 592, no. 5, pp. 692–702. DOI: 10.1002/1873-3468.12964
6. Aoki Y., Cortese S. Mitochondrial aspartate/glutamate carrier SLC25A12 and autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Molecular neurobiology*, 2016, vol. 53, no. 3, pp. 1579–1588. DOI: 10.1007/s12035-015-9116-3
7. Ashwood P., Hughes H.K. Brief Report: Anti-Candida albicans IgG antibodies in children with autism spectrum disorders. *Frontiers in psychiatry*, 2018, vol. 9, p. 627. DOI: 10.3389/fpsyg.2018.00627
8. Bailey A. et al. A clinicopathological study of autism. *Brain: a journal of neurology*, 1998, vol. 121, no. 5, pp. 889–905. DOI: 10.1093/brain/121.5.889
9. Barrett E., Ross R.P., O'Toole P.W., Fitzgerald G.F., Stanton C. γ-Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine [correction published in: *Journal of applied microbiology*, 2014, vol. 116, no. 5, pp. 1384–1386]. *Journal of applied microbiology*, 2012, vol. 113, no. 2, pp. 411–417. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x
10. Ben-Ari Y. The GABA excitatory/inhibitory developmental sequence: a personal journey. *Neuroscience*, 2014, vol. 279, pp. 187–219. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.08.001
11. Bezzi P. et al. CXCR4-activated astrocyte glutamate release via TNFα: amplification by microglia triggers neurotoxicity. *Nature neuroscience*, 2001, vol. 4, no. 7, pp. 702–710. DOI: 10.1038/89490
12. Bilbo S.D., Schwarz J.M. Early-life programming of later-life brain and behavior: a critical role for the immune system. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 2009, vol. 3, p. 14. DOI: 10.3389/neuro.08.014.2009
13. Bilbo S.D., Smith S.H., Schwarz J.M. A lifespan approach to neuroinflammatory and cognitive disorders: a critical role for glia. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 2012, vol. 7, no. 1, pp. 24–41. DOI: 10.1007/s11481-011-9299-y
14. Biou V., Bhattacharyya S., Malenka R.C. Endocytosis and recycling of AMPA receptors lacking GluR2/3. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, vol. 105, no. 3, pp. 1038–1043. DOI: 10.1073/pnas.0711412105
15. Blatt G.J. et al. Density and distribution of hippocampal neurotransmitter receptors in autism: an autoradiographic study. *Journal of autism and developmental disorders*, 2001, vol. 31, no. 6, pp. 537–543. DOI: 10.1023/a:1013238809666
16. Boonstra E., de Kleijn R., Colzato L.S., Alkemade A., Forstmann B.U., Nieuwenhuis S. Neurotransmitters as food supplements: the effects of GABA on brain and behavior. *Frontiers in Psychology*, 2015, vol. 6, p. 1520. DOI: 10.3389/fpsyg.2015.01520

17. Borisova T. et al. Effects of new fluorinated analogues of GABA, pregabalin bioisosters, on the ambient level and exocytotic release of [(3)H]GABA from rat brain nerve terminals. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2017, vol. 25, no. 2, pp. 759–764. DOI: 10.1016/j.bmc.2016.11.052
18. Borisova T. Nervous System Injury in Response to Contact With Environmental, Engineered and Planetary Micro- and Nano-Sized Particles. *Frontiers in Physiology*, 2018, vol. 9, p. 728. DOI: 10.3389/fphys.2018.00728
19. Borisova T. Permanent dynamic transporter-mediated turnover of glutamate across the plasma membrane of presynaptic nerve terminals: arguments in favor and against. *Reviews in the Neurosciences*, 2016, vol. 27, no. 1, pp. 71–81. DOI: 10.1515/revneuro-2015-0023
20. Borisova T., Borysov A. Putative duality of presynaptic events. *Reviews in the Neurosciences*, 2016, vol. 27, no. 4, pp. 377–383. DOI: 10.1515/revneuro-2015-0044
21. Bravo J.A. et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, vol. 108, no. 38, pp. 16050–16055. DOI: 10.1073/pnas.1102999108
22. Brown M.S., Singel D., Hepburn S., Rojas D.C. Increased glutamate concentration in the auditory cortex of persons with autism and first-degree relatives: a (1)H-MRS study. *Autism Research*, 2013, vol. 6, no. 1, pp. 1–10. DOI: 10.1002/aur.1260
23. Bruchhage M.K., Bucci M.-P., Becker E.B.E. Cerebellar involvement in autism and ADHD. *Handbook of clinical neurology*, 2018, vol. 155, pp. 61–72. DOI: 10.1016/B978-0-444-64189-2.00004-4
24. Burrus C.J. A biochemical rationale for the interaction between gastrointestinal yeast and autism. *Medical Hypotheses*, 2012, vol. 79, no. 6, pp. 784–785. DOI: 10.1016/j.mehy.2012.08.029
25. Canitano R., Pallagrosi M. Autism spectrum disorders and schizophrenia spectrum disorders: excitation/inhibition imbalance and developmental trajectories. *Frontiers in psychiatry*, 2017, vol. 8, p. 69. DOI: 10.3389/fpsyt.2017.00069
26. Caraiscos V.B. et al. Tonic inhibition in mouse hippocampal CA1 pyramidal neurons is mediated by $\alpha 5$ subunit-containing γ -aminobutyric acid type A receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, vol. 101, no. 10, pp. 3662–3667. DOI: 10.1073/pnas.0307231101
27. Cellot G., Cherubini E. GABAergic signaling as therapeutic target for autism spectrum disorders. *Frontiers in pediatrics*, 2014, vol. 2, p. 70. DOI: 10.3389/fped.2014.00070
28. Chebib M., Johnston G.A. The 'ABC' of GABA receptors: a brief review. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*, 1999, vol. 26, no. 11, pp. 937–940. DOI: 10.1046/j.1440-1681.1999.03151.x
29. Cohen B.I. GABA-transaminase, the liver and infantile autism. *Medical Hypotheses*, 2001, vol. 57, no. 6, pp. 673–674. DOI: 10.1054/mehy.2001.1350
30. Côme E., Marques X., Poncer J.C., Lévi S. Neuronal protein mobility KCC2 membrane diffusion tunes neuronal chloride homeostasis. *Neuropharmacology*, 2020, vol. 169. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.03.014
31. Cull-Candy S., Kelly L., Farrant M. Regulation of Ca²⁺-permeable AMPA receptors: synaptic plasticity and beyond. *Current opinion in neurobiology*, 2006, vol. 16, no. 3, pp. 288–297. DOI: 10.1016/j.conb.2006.05.012
32. Daghestani M.H. et al. The role of apitoxin in alleviating propionic acid-induced neurobehavioral impairments in rat pups: the expression pattern of Reelin gene. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, vol. 93, pp. 48–56.
33. Dhossche D. et al. Elevated plasma gamma-aminobutyric acid (GABA) levels in autistic youngsters: stimulus for a GABA hypothesis of autism. *Medical Science Monitor*, 2002, vol. 8, no. 8, pp. PR1–PR6.
34. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th edition. Arlington: Publ. American Psychiatric Publishing, 2013. ISBN 978-0-89042-555-8.
35. Duarte S.T. et al. Abnormal expression of cerebrospinal fluid cation chloride cotransporters in patients with Rett syndrome. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 7, article no. e68851. DOI: 10.1371/journal.pone.0068851
36. Edfawy M. et al. Abnormal mGluR-mediated synaptic plasticity and autism-like behaviours in Gprasp2 mutant mice. *Nature Communications*, 2019, vol. 10, no. 1, p. 1431. DOI: 10.1038/s41467-019-09382-9
37. Edmiston E., Ashwood P., Van de Water J. Autoimmunity, autoantibodies, and autism spectrum disorder. *Biological psychiatry*, 2017, vol. 81, no. 5, pp. 383–390. DOI: 10.1016/j.biopsych.2016.08.031
38. Egerton A. et al. Anterior cingulate glutamate levels related to clinical status following treatment in first-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 2012, vol. 37, no. 11, pp. 2515–2521. DOI: 10.1038/npp.2012.113
39. El-Ansary A. Data of multiple regressions analysis between selected biomarkers related to glutamate excitotoxicity and oxidative stress in Saudi autistic patients. *Data in brief*, 2016, vol. 7, pp. 111–116. DOI: 10.1016/j.dib.2016.02.025
40. El-Ansary A. et al. In the search for reliable biomarkers for the early diagnosis of autism spectrum disorder: the role of vitamin D. *Metabolic brain disease*, 2018, vol. 33, no. 3, pp. 917–931. DOI: 10.1007/s11011-018-0199-1
41. El-Ansary A. et al. Probiotic treatment reduces the autistic-like excitation/inhibition imbalance in juvenile hamsters induced by orally administered propionic acid and clindamycin. *Metabolic brain disease*, 2018, vol. 33, no. 4, pp. 1155–1164. DOI: 10.1007/s11011-018-0212-8
42. El-Ansary A., Al-Ayadhi L. GABAergic/glutamatergic imbalance relative to excessive neuroinflammation in autism spectrum disorders. *Journal of Neuroinflammation*, 2014, vol. 11, p. 189. DOI: 10.1186/s12974-014-0189-0
43. El-Ansary A., Al-Salem H.S., Asma A., Al-Dbass A. Glutamate excitotoxicity induced by orally administered propionic acid, a short chain fatty acid can be ameliorated by bee pollen. *Lipids in health and disease*, 2017, vol. 16, no. 1, p. 96. DOI: 10.1186/s12944-017-0485-7
44. Essa M.M., Braidy N., Subash S., Vijayan R.K., Guillemin G.J. Excitotoxicity in the Pathogenesis of Autism. In Kostrzewa R.M. (ed.) *Handbook of Neurotoxicity*. Springer, New York: Publ. Springer, 2014. 636 p. ISBN 978-1-46145835-7.

45. Eyles D.W. Vitamin D and autism: does skin colour modify risk? *Acta paediatrica*, 2010, vol. 99, no. 5, pp. 645–647. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2010.01797.x
46. Fatemi S.H. et al. Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa proteins are reduced in autistic parietal and cerebellar cortices. *Biological Psychiatry*, 2002, vol. 52, no. 8, pp. 805–810. DOI: 10.1016/s0006-3223(02)01430-0
47. Fatemi S.H. The hyperglutamatergic hypothesis of autism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2008, vol. 32, no. 3, p. 911 [author reply 912–913]. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2007.11.004
48. Felipo V., Butterworth R.F. Neurobiology of ammonia. *Progress in Neurobiology*, 2002, vol. 67, no. 4, pp. 259–279. DOI: 10.1016/s0301-0082(02)00019-9
49. Feng J. et al. Clinical improvement following vitamin D3 supplementation in autism spectrum disorder. *Nutritional neuroscience*, 2017, vol. 20, no. 5, pp. 284–290. DOI: 10.1080/1028415X.2015.1123847
50. Ferguson A.R. et al. Group I metabotropic glutamate receptors control metaplasticity of spinal cord learning through a protein kinase C-dependent mechanism. *Journal of Neuroscience*, 2008, vol. 28, no. 46, pp. 11939–11949. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3098-08.2008
51. Fernell E. et al. Autism spectrum disorder and low vitamin D at birth: a sibling control study. *Molecular autism*, 2015, vol. 6, no. 1, p. 3. DOI: 10.1186/2040-2392-6-3
52. Fiorentino M., Sapone A., Senger S. et al. Blood-brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders. *Molecular Autism*, 2016, vol. 7, p. 49. DOI: 10.1186/s13229-016-0110-z
53. Ford T.C., Abu-Akel A., Crewther D.P. The association of excitation and inhibition signaling with the relative symptom expression of autism and psychosis-proneness: Implications for psychopharmacology. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2019, vol. 88, pp. 235–242. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.07.024
54. Ford T.C., Nibbs R., Crewther D.P. Glutamate/GABA+ ratio is associated with the psychosocial domain of autistic and schizotypal traits. *PloS one*, 2017, vol. 12, no. 7, article no. e0181961. DOI: 10.1371/journal.pone.0181961
55. Ford T.C., Nibbs R., Crewther D.P. Increased glutamate/GABA+ ratio in a shared autistic and schizotypal trait phenotype termed Social Disorganisation. *NeuroImage: Clinical*, 2017, vol. 16, pp. 125–131. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.07.009
56. Gegelashvili G., Bjerrum O.J. High-affinity glutamate transporters in chronic pain: an emerging therapeutic target. *Journal of neurochemistry*, 2014, vol. 131, no. 6, pp. 712–730. DOI: 10.1111/jnc.12957
57. Gong Z.-L. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in Chinese children with autism spectrum disorders. *Neuroreport*, 2014, vol. 25, no. 1, pp. 23–27. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000034
58. Grant W.B., Cannell J.J. Autism prevalence in the United States with respect to solar UV-B doses: an ecological study. *Dermato-endocrinology*, 2013, vol. 5, no. 1, pp. 159–164. DOI: 10.4161/derm.22942
59. Grever C. et al. Individual subunits of the glutamate transporter EAAC1 homotrimer function independently of each other. *Biochemistry*, 2005, vol. 44, no. 35, pp. 11913–11923. DOI: 10.1021/bi050987n
60. Groves N.J. et al. Adult vitamin D deficiency leads to behavioural and brain neurochemical alterations in C57BL/6J and BALB/c mice. *Behavioural brain research*, 2013, vol. 241, pp. 120–131. DOI: 10.1016/j.bbr.2012.12.001
61. Han S., Tai C., Jones C.J., Scheuer T., Catterall W.A. Enhancement of inhibitory neurotransmission by GABA_A receptors having $\alpha_2, 3$ -subunits ameliorates behavioral deficits in a mouse model of autism. *Neuron*, 2014, vol. 81, no. 6, pp. 1282–1289. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.01.016
62. He Q., Nomura T., Xu J., Contractor A. The developmental switch in GABA polarity is delayed in fragile X mice. *Journal of Neuroscience*, 2014, vol. 34, no. 2, pp. 446–450. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4447-13.2014
63. Hoernlein C. MSG and autism [Web resource]. 2019. URL: <https://www.msgtruth.org/msg-autism> (Accessed 03.09.2020).
64. Iovene M.R. et al. Intestinal dysbiosis and yeast isolation in stool of subjects with autism spectrum disorders. *Mycopathologia*, 2017, vol. 182, no. 3-4, pp. 349–363. DOI: 10.1007/s11046-016-0068-6
65. Kemper T.L., Bauman M. Neuropathology of infantile autism. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 1998, vol. 57, no. 7, pp. 645–652. DOI: 10.1097/00005072-199807000-00001
66. Knoflach F., Hernandez M.-C., Bertrand D. GABA_A receptor-mediated neurotransmission: Not so simple after all. *Biochemical pharmacology*, 2016, vol. 115, pp. 10–17. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.03.014
67. Kočovská E., Gaughran F., Krivoy A., Meier U.C. Vitamin-D deficiency as a potential environmental risk factor in multiple sclerosis, schizophrenia, and autism. *Frontiers in psychiatry*, 2017, vol. 8, no. 47. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00047
68. Koyama R., Ikegaya Y. Microglia in the pathogenesis of autism spectrum disorders. *Neuroscience research*, 2015, vol. 100, pp. 1–5. DOI: 10.1016/j.neures.2015.06.005
69. Krisanova N. et al. Vitamin D3 deficiency in puberty rats causes presynaptic malfunctioning through alterations in exocytotic release and uptake of glutamate/GABA and expression of EAAC-1/GAT-3 transporters. *Food and Chemical Toxicology*, 2019, vol. 123, pp. 142–150. DOI: 10.1016/j.fct.2018.10.054
70. Lee V., Maguire J. The impact of tonic GABA_A receptor-mediated inhibition on neuronal excitability varies across brain region and cell type. *Frontiers in neural circuits*, 2014, vol. 8, p. 3. DOI: 10.3389/fncir.2014.00003
71. Leonoudakis D., Zhao P., Beattie E.C. Rapid tumor necrosis factor α -induced exocytosis of glutamate receptor 2-lacking AMPA receptors to extrasynaptic plasma membrane potentiates excitotoxicity. *Journal of Neuroscience*, 2008, vol. 28, no. 9, pp. 2119–2130. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5159-07.2008
72. Leonte A., Colzato L.S., Steenbergen L., Hommel B., Akyürek E.G. Supplementation of gamma-aminobutyric acid (GABA) affects temporal, but not spatial visual attention. *Brain and Cognition*, 2018, vol. 120, pp. 8–16. DOI: 10.1016/j.bandc.2017.11.004
73. Lieberman O., McGuirt A.F., Tang G., Sulzer D. Roles for neuronal and microglial autophagy in synaptic pruning during development. *Neurobiology of Disease*, 2019, vol. 122, pp. 49–63. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.04.017

74. *Lingford-Hughes A. et al.* Imaging the GABA-benzodiazepine receptor subtype containing the $\alpha 5$ -subunit in vivo with [^{11}C] Ro15 4513 positron emission tomography. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2002, vol. 22, no. 7, pp. 878–889. DOI: 10.1097/00004647-200207000-00013
75. *Liu A., Zhou W., Qu L., He F., Wang H., Wang Y., Cai C., Li X., Zhou W., Wang M.* Altered Urinary Amino Acids in Children With Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2019, vol. 13, p. 7. DOI: 10.3389/fncel.2019.00007
76. *Lu J.-C. et al.* GABA_A Receptor-Mediated Tonic Depolarization in Developing Neural Circuits. *Molecular neurobiology*, 2014, vol. 49, no. 2, pp. 702–723. DOI: 10.1007/s12035-013-8548-x
77. *MacDermott A.B., Mayer M.L., Westbrook G.L., Smith S.J., Barker J.L.* NMDA-receptor activation increases cytoplasmic calcium concentration in cultured spinal cord neurones. *Nature*, 1986, vol. 321, no. 6069, pp. 519–522. DOI: 10.1038/321519a0
78. *MacFabe D.F. et al.* Neurobiological effects of intraventricular propionic acid in rats: possible role of short chain fatty acids on the pathogenesis and characteristics of autism spectrum disorders. *Behavioural brain research*, 2007, vol. 176, no. 1, pp. 149–169. DOI: 10.1016/j.bbr.2006.07.025
79. *Martin L.J. et al.* $\alpha 5$ GABA_A receptor activity sets the threshold for long-term potentiation and constrains hippocampus-dependent memory. *Journal of Neuroscience*, 2010, vol. 30, no. 15, pp. 5269–5282. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4209-09.2010
80. *Mazzone G.L., Nistri A.* Modulation of extrasynaptic GABAergic receptor activity influences glutamate release and neuronal survival following excitotoxic damage to mouse spinal cord neurons. *Neurochemistry International*, 2019, vol. 128, pp. 175–185. DOI: 10.1016/j.neuint.2019.04.018
81. *Mead J., Ashwood P.* Evidence supporting an altered immune response in ASD. *Immunology Letters*, 2015, vol. 163, no. 1, pp. 49–55. DOI: 10.1016/j.imlet.2014.11.006
82. *Meguid N.A., Hashish A.F., Anwar M., Sidhom G.* Reduced serum levels of 25-hydroxy and 1, 25-dihydroxy vitamin D in Egyptian children with autism. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2010, vol. 16, no. 6, pp. 641–645. DOI: 10.1089/acm.2009.0349
83. *Mehta A., Prabhakar M., Kumar P., Deshmukh R., Sharma P.L.* Excitotoxicity: bridge to various triggers in neurodegenerative disorders. *European journal of pharmacology*, 2013, vol. 698, no. 1-3, pp. 6–18. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.10.032
84. *Merner N.D. et al.* Regulatory domain or CpG site variation in SLC12A5, encoding the chloride transporter KCC2, in human autism and schizophrenia. *Frontiers in cellular neuroscience*, 2015, vol. 9, p. 386. DOI: 10.3389/fncel.2015.00386
85. *Mesbah-Oskui L. et al.* Reduced expression of $\alpha 5$ GABA_A receptors elicits autism-like alterations in EEG patterns and sleep-wake behavior. *Neurotoxicology and teratology*, 2017, vol. 61, pp. 115–122. DOI: 10.1016/j.ntt.2016.10.009
86. *Moreno-De-Luca D. et al.* Using large clinical data sets to infer pathogenicity for rare copy number variants in autism cohorts. *Molecular psychiatry*, 2013, vol. 18, no. 10, pp. 1090–1095. DOI: 10.1038/mp.2012.138
87. *Mostafa G.A., Al-Ayadhi L.Y.* Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in children with autism: relation to autoimmunity. *Journal of neuroinflammation*, 2012, vol. 9, no. 1, p. 201. DOI: 10.1186/1742-2094-9-201
88. *Mowery T.M. et al.* Embryological exposure to valproic acid disrupts morphology of the deep cerebellar nuclei in a sexually dimorphic way. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2015, vol. 40, no. 1, pp. 15–23. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2014.10.003
89. *Nelson S.B., Valakh V.* Excitatory/Inhibitory Balance and Circuit Homeostasis in Autism Spectrum Disorders. *Neuron*, 2015, vol. 87, no. 4, pp. 684–698. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.07.033
90. *Olloquequi J. et al.* Excitotoxicity in the pathogenesis of neurological and psychiatric disorders: Therapeutic implications. *Journal of Psychopharmacology*, 2018, vol. 32, no. 3, pp. 265–275. DOI: 10.1177/0269881118754680
91. *Olsen R.W., Sieghart W.* GABA_A receptors: subtypes provide diversity of function and pharmacology. *Neuropharmacology*, 2009, vol. 56, no. 1, pp. 141–148. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2008.07.045
92. *Pajarillo E., Rizor A., Lee J., Aschner M., Lee E.* The role of astrocytic glutamate transporters GLT-1 and GLAST in neurological disorders: potential targets for neurotherapeutics. *Neuropharmacology*, 2019, vol. 161, article no. 107559. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.03.002
93. *Pardo C.A., Vargas D.L., Zimmerman A.W.* Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism. *International review of psychiatry*, 2005, vol. 17, no. 6, pp. 485–495. DOI: 10.1080/02646830500381930
94. *Pascual O., Ben Achour S., Rostaing P., Triller A., Bessis A.* Microglia activation triggers astrocyte-mediated modulation of excitatory neurotransmission. *Proceedings the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, vol. 109, no. 4, pp. E197–E205. DOI: 10.1073/pnas.1111098109
95. *Patel D., Kharkar P.S., Nandave M.* Emerging roles of system x_c⁻ anti-porter and its inhibition in CNS disorders. *Molecular membrane biology*, 2015, vol. 32, no. 4, pp. 89–116. DOI: 10.3109/09687688.2015.1096972
96. *Pessione E.* Lactic acid bacteria contribution to gut microbiota complexity: lights and shadows. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2012, vol. 2, p. 86. DOI: 10.3389/fcimb.2012.00086
97. *Pokusaeva K. et al.* GABA-producing *Bifidobacterium dentium* modulates visceral sensitivity in the intestine. *Neurogastroenterology & Motility*, 2017, vol. 29, no. 1, article no. e12904. DOI: 10.1111/nmo.12904
98. *Raimondo J.V., Richards B.A., Woodin M.A.* Neuronal chloride and excitability — the big impact of small changes. *Current opinion in neurobiology*, 2017, vol. 43, pp. 35–42. DOI: 10.1016/j.conb.2016.11.012
99. *Reuter E., Tafelski S., Thieme K. et al.* Die Behandlung des Fibromyalgiesyndroms mit Gamma-Hydroxybuttersäure: Eine randomisierte, kontrollierte Studie [Treatment of fibromyalgia syndrome with gamma-hydroxybutyrate: A randomized controlled study] [published correction appears in: *Der Schmerz*, 2017, vol. 31, no. 4, pp. 407–412]. *Der Schmerz [The pain]*, 2017, vol. 31, no. 2, pp. 149–158. DOI: 10.1007/s00482-016-0166-x
100. *Rivero-Segura N. et al.* Prolactin prevents mitochondrial dysfunction induced by glutamate excitotoxicity in hippocampal neurons. *Neuroscience letters*, 2019, vol. 701, pp. 58–64. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.02.027

101. Robertson A.E., David R.S.R. The sensory experiences of adults with autism spectrum disorder: A qualitative analysis. *Perception*, 2015, vol. 44, no. 5, pp. 569–586. DOI: 10.1068/p7833
102. Rojas D.C. The role of glutamate and its receptors in autism and the use of glutamate receptor antagonists in treatment. *Journal of Neural Transmission*, 2014, vol. 121, no. 8, pp. 891–905. DOI: 10.1007/s00702-014-1216-0
103. Rowley N.M., Madsen K.K., Schousboe A., Steve White H. Glutamate and GABA synthesis, release, transport and metabolism as targets for seizure control. *Neurochemistry International*, 2012, vol. 61, no. 4, pp. 546–558. DOI: 10.1016/j.neuint.2012.02.013
104. Rubenstein J.L., Merzenich M.M. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes, Brain and Behavior*, 2003, vol. 2, no. 5, pp. 255–267. DOI: 10.1034/j.1601-183x.2003.00037.x
105. Saad K. et al. Vitamin D status in autism spectrum disorders and the efficacy of vitamin D supplementation in autistic children. *Nutritional neuroscience*, 2016, vol. 19, no. 8, pp. 346–351. DOI: 10.1179/1476830515Y.0000000019
106. Saleem T.H., Shehata G.A., Toghan R. et al. Assessments of Amino Acids, Ammonia and Oxidative Stress Among Cohort of Egyptian Autistic Children: Correlations with Electroencephalogram and Disease Severity [correction published in: *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2020, vol. 16, p. 325]. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2020, vol. 16, pp. 11–24. DOI: 10.2147/NDT.S233105
107. Sano C. History of glutamate production. *The American journal of clinical nutrition*, 2009, vol. 90, no. 3, pp. 728S–732S. DOI: 10.3945/ajcn.2009.27462F
108. Schroer R.J. et al. Autism and maternally derived aberrations of chromosome 15q. *American journal of medical genetics*, 1998, vol. 76, no. 4, pp. 327–336. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8628(19980401)76:4<327::AID-AJMG8>3.0.CO;2-M
109. Sgadò P. et al. Loss of GABAergic neurons in the hippocampus and cerebral cortex of Engrailed-2 null mutant mice: implications for autism spectrum disorders. *Experimental neurology*, 2013, vol. 247, pp. 496–505. DOI: 10.1016/j.expneurol.2013.01.021
110. Shao Y. et al. Fine mapping of autistic disorder to chromosome 15q11-q13 by use of phenotypic subtypes. *The American Journal of Human Genetics*, 2003, vol. 72, no. 3, pp. 539–548. DOI: 10.1086/367846
111. Shimmura C. et al. Enzymes in the glutamate-glutamine cycle in the anterior cingulate cortex in postmortem brain of subjects with autism. *Molecular Autism*, 2013, vol. 4, no. 1, p. 6. DOI: 10.1186/2040-2392-4-6
112. Sibson N.R. et al. In vivo ¹³C NMR measurements of cerebral glutamine synthesis as evidence for glutamate–glutamine cycling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1997, vol. 94, no. 6, pp. 2699–2704. DOI: 10.1073/pnas.94.6.2699
113. Smaga I. et al. Oxidative stress as an etiological factor and a potential treatment target of psychiatric disorders. Part 2. Depression, anxiety, schizophrenia and autism. *Pharmacological Reports*, 2015, vol. 67, no. 3, pp. 569–580. DOI: 10.1016/j.pharep.2014.12.015
114. Smidkova M. et al. Screening of Novel 3α5β-Neurosteroids for Neuroprotective Activity against Glutamate-or NMDA-Induced Excitotoxicity. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2019, vol. 189, pp. 195–203. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.03.007
115. Soni N., Reddy B.V.K., Kumar P. GLT-1 transporter: an effective pharmacological target for various neurological disorders. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 2014, vol. 127, pp. 70–81. DOI: 10.1016/j.pbb.2014.10.001
116. Tanous C., Gori A., Rijnen L., Chambellon E., Yvon M. Pathways for α-ketoglutarate formation by *Lactococcus lactis* and their role in amino acid catabolism. *International Dairy Journal*, 2005, vol. 15, no. 6-9, pp. 759–770. DOI: 10.1016/j.idairyj.2004.09.011
117. Tebartz van Elst L. et al. Disturbed cingulate glutamate metabolism in adults with high-functioning autism spectrum disorder: evidence in support of the excitatory/inhibitory imbalance hypothesis. *Molecular Psychiatry*, 2014, vol. 19, no. 12, pp. 1314–1325. DOI: 10.1038/mp.2014.62
118. Torrez V.R. et al. Memantine mediates astrocytic activity in response to excitotoxicity induced by PP2A inhibition. *Neuroscience letters*, 2019, vol. 696, pp. 179–183. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.12.034
119. Tyzio R. et al. Maternal oxytocin triggers a transient inhibitory switch in GABA signaling in the fetal brain during delivery. *Science*, 2016, vol. 314, no. 5806, pp. 1788–1792. DOI: 10.1126/science.1133212
120. Tyzio R. et al. Oxytocin-mediated GABA inhibition during delivery attenuates autism pathogenesis in rodent offspring. *Science*, 2014, vol. 343, no. 6171, pp. 675–679. DOI: 10.1126/science.1247190
121. Uğur Ç., Gürkan C.K. Serum vitamin D and folate levels in children with autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 2014, vol. 8, no. 12, pp. 1641–1647. DOI: 10.1016/j.rasd.2014.09.002
122. Vargas D.L., Nascimbene C., Krishnan C., Zimmerman A.W., Pardo C.A. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Annals of Neurology*, 2005, vol. 57, no. 1, pp. 67–81. DOI: 10.1002/ana.20315
123. Varman D., Soria-Ortiz M.B., Martinez-Torres A., Reyes-Haro D. GABA_A3 expression in lobule X of the cerebellum is reduced in the valproate model of autism. *Neuroscience letters*, 2018, vol. 687, pp. 158–163. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.09.042
124. Vesce S., Rossi D., Brambilla L., Volterra A. Glutamate release from astrocytes in physiological conditions and in neurodegenerative disorders characterized by neuroinflammation. *International review of neurobiology*, 2007, vol. 82, pp. 57–71. DOI: 10.1016/S0074-7742(07)82003-4
125. Vinkhuyzen A.A. et al. Gestational vitamin D deficiency and autism-related traits: the Generation R Study. *Molecular psychiatry*, 2018, vol. 23, no. 2, pp. 240–246. DOI: 10.1038/mp.2016.213
126. Wakefield A.J. et al. Review article: the concept of entero-colonic encephalopathy, autism and opioid receptor ligands. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2002, vol. 16, no. 4, pp. 663–674. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01206.x
127. Whitney E., et al. Cerebellar Purkinje cells are reduced in a subpopulation of autistic brains: a stereological experiment using calbindin-D28k. *Cerebellum*. 2008;7(3):406-416. doi:10.1007/s12311-008-0043-y

128. Yip J., Soghomonian J.J., Blatt G.J. Decreased GAD67 mRNA levels in cerebellar Purkinje cells in autism: pathophysiological implications. *Acta neuropathologica*, 2007, vol. 113, no. 5, pp. 559–568. DOI: 10.1007/s00401-006-0176-3
129. Yizhar O. et al. Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction. *Nature*, 2011, vol. 477, no. 7363, pp. 171–178. DOI: 10.1038/nature10360
130. Zareian M., Ebrahimpour A., Mohammed A.K.S., Saari N. Modeling of glutamic acid production by *Lactobacillus plantarum* MNZ. *Electronic Journal of Biotechnology*, 2013, vol. 16, no. 4, p. 1–16. DOI: 10.2225/vol16-issue4-fulltext-10
131. Zurek A.A. et al. $\alpha 5$ GABA_A receptor deficiency causes autism-like behaviors. *Annals of clinical and translational neurology*, 2016, vol. 3, no. 5, pp. 392–398. DOI: 10.1002/acn3.303

Информация об авторах

Эль-Ансари А., PhD, профессор Центральной лаборатории Женского центра научных и медицинских исследований, Университет короля Сауда, Совет по пищевой и экологической медицине, Центр исследований и терапии аутизма, Эр-Рияд, Саудовская Аравия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1404-5248>, e-mail: afafkelansary@gmail.com

Information about the authors

Afaf El-Ansary, PhD, professor of the Central laboratory, Female Centre for Scientific and Medical Studies, King Saud University, Council for Nutritional and Environmental Medicine (CONEM), Saudi Arabia, Autism Research and Treatment Center, Riyadh, Saudi Arabia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1404-5248>, e-mail: afafkelansary@gmail.com

Получена 10.02.2020

Received 10.02.2020

Принята в печать 11.08.2020

Accepted 11.08.2020