ОБЗОРИ

ИМУНОЛОГИЧНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РАЗСТРОЙСТВА ОТ АУТИСТИЧНИЯ СПЕКТЪР

Е. Иванова[1] и Сн. Михайлова[2]

[1]Клиника по психиатрия, УМБАЛ „Александровска" – София
[2]Клиника по клинична имунология с банка за стволови клетки, УМБАЛ „Александровска" – София

IMMUNOLOGICAL DISTURBANCES IN PATIENTS WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS

E. Ivanova[1] and Sn. Mihaylova[2]

[1]Clinic of Psychiatry, UMHAT "Alexandrovska" – Sofia
[2]Clinic of Clinical immunology with Stem Cell Bank, UMHAT "Alexandrovska" – Sofia

Резюме. Данните от медицинската литература за имунологичните изследвания, проведени при пациентите с разстройства от аутистичния спектър, разкриват нарушения в клетъчния и хуморалния имунитет, имуноглобулините, серумните нива и генетичните полиморфизми на някои от цитокините, наличието на автоантитела и др.), които вероятно са свързани с предразположеността за развитието на това заболяване, неговото протичане и тежестта на клиничните му симптоми. Усилията на изследователите са насочени към разработването на имунологични биомаркери, които да бъдат използвани за диагностични, терапевтични и прогностични цели при пациенти с разстройства от аутистичния спектър.

Ключови думи: разстройства от аутистичния спектър, имунологични нарушения

Abstract. Data from the medical literature on immunological examinations conducted in patients with autism spectrum disorders reveals the presence of disorders in cellular and humoral immunity, immunoglobulins, serum levels and genetic polymorphisms of some of the cytokines, presence of autoantibodies, etc., possibly related to the predisposition for the development of this disease, its course and the severity of its clinical symptoms. Research efforts are focused on the development of immunological biomarkers to be used for diagnostic, therapeutic and prognostic purposes in patients with autism spectrum disorders.

Key words: autism spectrum disorders, immunological disorders

Увод

Аутистичният спектър (РАС) е група невроразвитийни разстройства, които се характеризират със социокомуникативни дефицити (първоначално засягащи невербалната, а по-късно и вербалната комуникация), както и с проява на стереотипни, ограничени интереси и поведения [2].

РАС са с ненапълно изяснени етиология и патогенеза, като безспорен е генетичният компонент. Някои изследователи приемат, че РАС представляват комплексно заболяване, при което влияние имат генетични, средови, имунологични и други фактори.

През последните години все по-голяма част от научноизследователската дейност е насочена към изясняване на връзката между имунната и невроендокринната система с цел подобряване на разбирането за етиопатологията, както и за разработването на по-ефективни терапевтични подходи при различни психични разстройства.

Основната функция, която изпълнява имунната система, е да предпази организма от вредните и болестотворни влияния на околната среда. В

осъществяването на функциите на имунната система вземат участие тимусът, слезката, лимфните възли и костният мозък, които от своя страна се инервират директно от катехоламинергични нервни влакна. Освен директно чрез катехоламинергичната нервна система върху имунния отговор влияние се оказва и по индиректни пътища – хипоталамуса и промяна в хипоталамо-хипофизната ос [1].

В осъществяването на функциите на имунната система важно място заемат Т-лимфоцитите и В-лимфоцитите, както и моноцитите и макрофагите, които играят съществена роля в индуктивната, регулаторната и ефекторната фаза на имунния отговор [3]. Интерес представлява фактът, че лимфоцитите имат на повърхността си рецептори за невротрансмитери и хормони (допамин, серотонин, адреналин, норадреналин, пролактин, адренокортикотропен хормон, ендорфин и др.). Продуцираните от лимфоцитите и макрофагите цитокини, освен че контролират клетъчния и хуморалния имунитет, изпълняват и невромодулаторна роля в централната нервна система (ЦНС), като по този начин участват в невроендокринните промени. Тези наблюдения дават основание да се предположи, че цитокините имат важна интегративна роля между имунната и нервната система и промените в тях [1].

В областта на психоневроимунологията се натрупаха значителни доказателства за съществуването на реципрочни пътища на взаимодействие между нервната, ендокринната и имунната система. Ролята на цитокините в тази взаимовръзка е широко дискутирана през последните години, като бяха описани редица корелации между цитокинови нива на провъзпалителни, антивъзпалителни и регулаторни цитокини при пациенти с РАС.

Известно е, че цитокините и техните рецептори се кодират от високополиморфни гени. Този полиморфизъм вероятно е отговорен за интраиндивидуалните различия в синтеза на цитокините и обуславя различията в цитокиновия профил в здраве и патология. Научен интерес представлява изследването на генетичния полиморфизъм на функционално свързаните про- и антивъзпалителни цитокинови гени при пациенти с РАС в сравнение със здрави индивиди. Изследователите се опитват да установят биомаркери, асоциирани с възникването и генетичния контрол на РАС в контекста на наблюдаваната невро-имунологична дисрегулация при тези пациенти; въвеждане на нов подход в оценката на цитокиновата секреторна дисрегулация при пациенти с РАС, а също хода на протичане на заболяването, оценка на влиянието на цитокиновия вариантен генетичен профил върху отговора на медикаментозното лечение и други.

Цитокините са разтворими белтъци, които имат модулиращ ефект върху таргетните клетки, като се свързват към специфични рецепторни лиганди. Това от своя страна генерира цитокин-специфична сигнална трансдукция. Продукцията на цитокини е от фундаментално значение за имунната регулация. Цитокините се секретират от много видове клетки на имунната система и проявяват висока степен на плейотропизъм. Взаимодействието между различни цитокини води до предаване на сигнали, свързани в комплексна мрежа, и способства за иницииране на генетична активация или супресия.

Цитокините модулират както клетъчния (Th_1), така и хуморалния имунен отговор (Th_2). Th_1 клетките произвеждат тумор-некротизиращ фактор-алфа (TNF-α), интерлевкин-2 (IL-2), интерферон-гама (IFN-γ), които по същество са провъзпалителни цитокини, иницииращи Т-клетъчна пролиферация в рамките на имунния отговор. Th_2 клетките произвеждат цитокини като интерлевкин-4 (IL-4), интерлевкин-6 (IL-6) и интерлевкин-10 (IL-10). Функцията на последните е основно противовъзпалителна, като едновременно с това инициират В-клетъчен имунен отговор. Поддържането на Th_1/Th_2 баланса е основно изискване за ефективното функциониране на имунната система. Всяко нарушение в тази прецизна система би могло да има значителен ефект върху клиничното протичане на редица заболявания. Генетично обусловеният различен отговор към цитокинова стимулация би могъл да определя силен контрол върху Th_1/Th_2 баланса и по този начин да рефлектира върху етиологията на различни заболявания.

Основни проблеми при проучвания на цитокиновия генетичен полиморфизъм при здраве и патология са разбирането на връзката между високополиморфната природа на цитокиновите гени и серумните нива на продукция на цитокините, както и значението на полиморфизмите за повишената предразположеност към развитие на конкретно заболяване. По-голямата част от цитокиновите полиморфизми са локализирани или в нетранслира-

ращите се региони на гените, или включват тихи мутации в екзоните (с изключение на гените за трансформиращ растежен фактор-бета – TGF-β, и TNF рецептор II [p75]). Консервативни мутации, каквито са цитокиновите полиморфизми, биха могли да рефлектират върху нивата на протеинова експресия по няколко начина: полиморфизми в 5' и 3' регулаторните последователности повлияват транскрипционната активност чрез промяна на структурата в свързващите транскрипционния фактор места. Полиморфизмите в интроннite участъци променят сплайсинга на mRNA или структурата на усилвателите или заглушителите. Допълнително полиморфизмите биха могли да променят структурата на свързващите места за архитектурните транскрипционни фактори, за които е известно, че модулират активността на промоторите [9].

Натрупването на значително количество данни относно цитокиновия полиморфизъм доведе до бързо развитие в областта на болест-асоциираните проучвания. Част от тях генерират негативни болестни асоциации, докато при други се установяват такива, но основно с отделни кохорти на основната пациентска група.

Резултатите от изследванията са дали известно основание за приемането на "цитокинов спектър" при пациентите с РАС, включващ няколко фенотипа, характеризиращи се със специфични имунологични разлики. Този "цитокинов спектър" може да бъде в основата на изработването на био-логични маркери, чрез които да бъдат оценени предразположението за възникване на РАС, ходът на заболяването и фармакологичният отговор от провежданата медикаментозна терапия, както и възможните странични ефекти от лечението.

Изследователите допускат, че цитокините имат влияние върху феталното невроразвитие чрез индуцираните в отговор на майчината инфекция или пренатална хипоксия имунологични процеси. Интерес предизвиква „разбирането" как цитокините индуцират нормално или патологично развитие по време на критичните етапи от развитието на плода и променят нервната система, като оказват влияние върху поведението в по-късните стадии от живота [8].

Според една хипотеза в основата на дефицитите в социалните умения, комуникацията и езика при пациенти с РАС стоят нарушения в невронното развитие и синаптичната пластичност. Физиологичното развитие, регулацията и „оцеляването" на специфични невронални популации, оформящи невронната пластичност, изискват участието на т.нар. невротрофични фактори. Невротрофичните фактори имат различно въздействие спрямо отделните невронални субпопулации, те регулират клетъчната пролиферация, миграцията и диференциация, които също са засегнати при РАС [27].

При сравняването на плазмените нива на IL-1β, IL-6, IL-8 и IL-12 между 97 деца с РАС и 87 здрави контроли получените резултати разкриват, че в групата на децата с РАС има статистически значимо повишаване на нивата на IL-1β, IL-6, IL-8 и IL-12p40. От друга страна, по-високите нива на цитокините са свързани с по-тежки прояви на нарушенията в комуникацията и стереотипно поведение. Авторите допускат, че изследването на по-големи групи пациенти с РАС ще даде възможност за установяване на определени цитокинови профили при децата с РАС, както и за разработване на терапевтични стратегии за лечение на основните симптоми и поведенческите нарушения при тях [7].

При анализа на серумните нивата на IL-2, IFN-γ, IL-4, IL-13, IL-5 и IL-10 се установява превалиране на Th_2 имунен отговор при 20 деца с РАС, в сравнение със здрави контроли [26].

При изследване на Th_1 (IL-2, IFN-γ) и Th_2 (IL-4, IL-6 и IL-10) цитокини при деца с РАС е намерен дисбаланс между Th_1 и Th_2 със значително ниски Th_1 (IL-2, IFN-γ) и повишени Th_2 (IL-4) профили в сравнение с контролната група. Тези резултати показват, че дисбалансът Th_1/Th_2 може да бъде в основата на патогенезата на РАС [20].

Повишените нива на провъзпалителни или Th_1 цитокини при 66 деца с РАС на възраст 2-5 години в сравнение със 73 здрави контроли са свързани с по-тежки изяви на аутистичната симптоматика и стереотипии в поведението. Според изследователите при пациентите с РАС съществува дисбаланс Th_1/Th_2, като Th_2 цитокините се асоциирали с по-добрата когнитивна и адаптивна функция [6].

TGF-β е проучван в много изследвания на РАС, тъй като участва в различни аспекти на развитието, клетъчната миграция, апоптозата и в регулацията на имунната система и ЦНС. При изследване на кръвни проби на деца с РАС са установени по-ниски нива на TGF-β в сравнение със

здрави контроли [28]. От друга страна, по-ниските нива на TGF-β корелират с по-тежки поведенчески нарушения при деца с РАС [5]. Интересен е фактът, че при РАС ниските нива на TGF-β в кръвта са свързани с по-високи нива на TGF-β в мозъка и цереброспиналната течност в сравнение със здравите контроли [33]. Съществуват хипотези, но все още няма обяснение за връзката между нивата на TGF-β в цереброспиналната течност и периферията, но дефицитът на TGF-β може да има роля през целия живот на пациенти с РАС.

Установена е връзка между MIF (macrophage migration inhibitory factor) и РАС [19] с важно влияние върху нервната и ендокринната система [17]. Установени са два полиморфизъма в промоторния регион на MIF с влияние за развитието на РАС. Повисоките плазмени нива на MIF в сравнение със здрави контроли се свързват с по-тежка изразеност на поведенческите нарушения при деца с РАС [19].

Данните от проучване на полиморфизма на BDNF (brain derived neurotrophic factor) разкриват, че е възможно той да е свързан с проявите на странични ефекти (повишаване на нивото на пролактина) при лечение с risperidone (INN) на деца с РАС. Изследването на генотипа на BDNF би могло да спомогне за ограничаване на страничните ефекти при провеждане на медикаментозното лечение [13].

Според други автори РАС е „невродегенеративно" заболяване, в чиято патогенеза участват имунномедиираните механизми. Тази хипотеза е потвърдена от резултатите от различни имунологични изследвания (имуноцитохимични, ензимно супресивни тестове и др.) на цереброспинална течност и мозъчна тъкан (малкия мозък, средно фронтално и cingulate gyrus) при 11 пациенти с РАС post mortem.

Патоанатомичните данни разкриват наличието на невровъзпалителен процес, по-силно изразен в малкия мозък, както и в мозъчната кора и бялото вещество. Резултатите от имунноцитохимичните изследвания показват активация на микроглията и астроглията. В невроглията се установява превалиране на MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) и TGF-β_1, като нивото на MCP-1 в цереброспиналната течност било повишено. Според тези изследователи бъдещите терапии при някои пациенти с РАС ще бъдат фокусирани към механизмите на невронната дисфункция, невроглията и невровъзпалението в малкия мозък.

Имуноглобулините (Ig) са протеини, продуцирани от В-клетките, които са разделени в няколко класа и имат специфична роля в имунологичните процеси. Нормалното развитие на бременността е свързано с наличието на майчини антитела (IgG), които се пренасят през плацентата до плода. След раждането на бебето тези антитела имат защитна роля, докато имунната система на детето се развие и са налични в кръвообращението на детето до 6 месеца след раждането.

При деца с РАС са измерени по-ниски плазмени нива на IgG и IgM в сравнение с техните връстници без заболяване. От друга страна, най-ниските нива на IgG и IgM корелират с проявите на най-тежките поведенчески симптоми при децата с РАС [21]. Задълбоченото проучване на отделните подкласове на IgG разкрива дисбаланс при децата с РАС, които имат значително по-високи нива на IgG4 в сравнение с техни връстници [15].

Главният комплекс на тъканната съвместимост (ГКТС) е разположен в късото рамо на 6-а хромозома и съдържа много гени, които са свързани с различни автоимунни заболявания. Той съдържа около 4 милиона базови двойки ДНК и е разделен на три региона (I клас, II клас и клас III). Интересът към HLA се дължи на следните аспекти: алелни полиморфизми, асоциации със заболявания и генна плътност, дублиране на последователности и други. Това е изключително полиморфна област на ДНК със стотици алели, които кодират протеини с различни имунологични функции. Богатият на гени регион III клас съдържа четири комплиментарни гена – C4A, C4B, BF, C2, както и гени, свързани с TNF-α и TNF-β, и др.

През последните години са проучвани имунологичните аспекти в района на C4 III клас, тъй като е установена статистически значима асоциация между него и различни заболявания (автоимунни и др.).

Изследователите посочват наличието на взаимовръзка между C4B в клас III региона на ГКТС и предразположението за развитие на РАС. Допуска се, че C4 участва в патогенезата на РАС, тъй като C4 има отношение към развитието на мозъчните неврони. В този регион разположението на гени, включително за TNF, които имат отношение към кодирането на протеини с имунологични функции, дава основание да се приеме възможността за тяхното едновременно действие [4].

При изследване на HLA асоциациите при липса на експресия или при делеция на C4 гени, така наречените нулеви алели (Q0), при деца с РАС и техните родители е установено, че 58% от децата с РАС и техните майки носят нулеви алели за C4B, но не и техните бащи. Не били установени промени при съседните алели – BF и C2. Плазмените изследвания показват, че стойностите на C4B са значително ниски за децата с РАС в сравнение с тези на здравите контроли, докато стойностите на C4A са без статистически значими разлики при двете изследвани групи [34].

В много проучвания се описват циркулиращи антитела, насочени към мозъчните протеини при пациенти с РАС [11, 16, 37]. Установени са антитела срещу определени клетки в малкия мозък [35]. Патологичното значение на тези автоантитела остава неясно.

Други изследователи установяват антитела, насочени към ядрените протеини, при 20% от децата с РАС. Антинуклеарните антитела са характерни за различни автоимунни заболявания, като системен лупус еритематозус; от друга страна, страдащите от това заболяване имат и невро-психиатрични нарушения, което предполага връзка между автоимунност и поведение [12]. Серумните антинуклеарни антитела, изолирани от невропсихиатрични пациенти със системен лупус еритематозус, реагирали кръстосано с N-метил-D-аспартат (NMDA) – рецептор за невротрансмитера глутамат [14, 22].

Прилагането на серум от пациенти със системен лупус еритематозус върху мишки води до когнитивни увреждания и невронна смърт в хипокампуса им [25].

В няколко съобщения са описани автоантитела спрямо специфични компоненти на нервната система при различни психични разстройства: РАС, шизофрения, обсесивно-компулсивно разстройство, свързано със стрептококова инфекция (PANDAS), и синдрома на Gilles de la Tourette [22, 23, 24, 29, 30, 31, 36].

Усилията на научната общност са насочени към разкриване на потенциалната роля на дисфункцията в клетъчната имунна система при деца с РАС, като се предполага дефект в сигналните пътища между имунната система и ЦНС. Данни за циркулиращи майчини автоантитела, насочени към мозъчните протеини на фетуса, дават основание те да се разглеждат като биомаркер за риска от развитието на РАС, като същевременно имат терапевтичен и профилактичен потенциал [18].

Резултатите от изследванията не са еднозначни по отношение на наличието на антитела у майките срещу фетална тъкан при деца с РАС. В няколко проучвания е отразено, че при някои майки на деца с РАС са установени циркулиращи антитела, насочени към феталния мозък, които не били установени в здравите контроли [10, 32, 37].

Заключение

Подходът при пациенти с РАС изисква мултидисциплинарна оценка и продължителни терапевтични усилия, както и участие на професионалисти от различни области на здравната, образователната и социалната система [2].

Нарушенията в имунната система при пациентите с РАС биха могли да бъдат свързани с влиянието на имунологичните фактори в патогенезата на заболяването. Получените резултати показват промени в серумните нива на някои имуноглобулини, наличие на автоантитела към нервната тъкан, дисбаланс между проинфламаторни и антиинфламаторни цитокини и др., при пациенти с РАС.

От друга страна, научен интерес представлява наличието на връзка между специфични нива на цитокините и поведенческите вариации при децата с РАС, което дава и основание на изследователите да насочат усилията си към проучване на цитокините като измерим биомаркер за фенотипните вариации в рамките на РАС.

Библиография

1. Микова О. Интегративни механизми. В: Психиатрия, психология и психотерапия за общо практикуващи лекари, Университетско издателство Медицина, София, 2002, 171-178.
2. Терзиев Д., Полнарева Н. Разстройства от аутистичния спектър, Обща медицина, 2011, 13, №2, 24-31.
3. Хейнс БФ, Фаучи АС. Имунна система, Харисън, Основи на вътрешната медицина, том 1, 12-то издание, издателство Парадокс/Библиотека 48, София, 1995, 102-126.
4. Anthony RT, Alma M, Dennis O. The association of MHC genes with autism, Frontiers in Bioscience, 2001, 6, 936-943.
5. Ashwood P, Enstrom A, Krakowiak P, et al. Decreased transforming growth factor beta1 in autism: A potential link between immune dysregulation and impairment in clinical behavioral outcomes. J Neuroimmunol., 2008, 204(1-2):149-153.

6. Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, et al. Altered T cell responses in children with autism, Altered T cell responses in children with autism, Brain Behavior and Immunity, 2011, 25(5):840-849.
7. Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, et al. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome, Brain Behavior and Immunity, 2011, 25(1):40-45.
8. Benjamin E. Deverman, Paul H. Patterson. Cytokines and CNS Development , Neuron, 2009, (64):61-78.
9. Bidwell JP. Nuclear matrix proteins and osteoblast gene expression. J. Bone Miner. Res., 1998, (13):155-167.
10. Braunschweig D, Ashwood P, Krakowiak P, et al. Autism: maternally derived antibodies specific for fetal brain proteins. Neurotoxicology, 2008, 29(2):226-331.
11. Cabanlit M, Wills S, Goines P, et al. Brain-specific autoantibodies in the plasma of subjects with autistic spectrum disorder. Ann N Y Acad Sci, 2007, (1107):92-103.
12. Colasanti T, Delunardo F, Margutti P, et al. Autoantibodies involved in neuropsychiatric manifestations associated with systemic lupus erythematosus. J Neuroimmunol, 2009, 212(1-2):3-9.
13. Correia CT, Almeida JP, Santos PE, et al. Pharmacogenetics of risperidone therapy in autism: association analysis of eight candidate genes with drug efficacy and adverse drug reactions. Pharmacogenomics J, 2010, 10(5):418-430.
14. Diamond B, Kowal C, Huerta PT, et al. Immunity and acquired alterations in cognition and emotion: lessons from SLE. Adv Immunol, 2006, (89):289-320.
15. Enstrom A, Krakowiak P, Onore C, et al. Increased IgG4 levels in children with autism disorder. Brain Behav Immun., 2009, 23(3):389-395.
16. Enstrom AM, Van de Water JA, Ashwood P. Autoimmunity in autism. Curr Opin Investig Drugs, 2009, 10(5):463-473.
17. Fingerle-Rowson GR, Bucala R. Neuroendocrine properties of macrophage migration inhibitory factor (MIF). Immunol Cell Biol, 2001, 79(4):368-375.
18. Goines P, Van de Water J, The Immune System's Role in the Biology of Autism, Curr Opin Neurol., 2010, 23(2):111-117.
19. Grigorenko EL, Han SS, Yrigollen CM, et al. Macrophage migration inhibitory factor and autism spectrum disorders. Pediatrics, 2008, 122(2):438-445.
20. Gupta S, Aggarwal S, Rashanravan B, et al. Th_1- and Th_2-like cytokines in $CD4^+$ and $CD8^+$ T cells in autism. J Neuroimmunol, 1998, (85):106-109.
21. Heuer L, Ashwood Paul, Schauer Joseph, et al. Reduced Levels of Immunoglobulin in Children With Autism Correlates With Behavioral Symptoms. Autism Research, 2008, 1(5):275-283.
22. Huerta PT, Kowal C, DeGiorgio LA, et al. Immunity and behavior: antibodies alter emotion. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(3):678-883.
23. Jones AL, Mowry BJ, Pender MP, et al. Immune dysregulation and self-reactivity in schizophrenia: do some cases of schizophrenia have an autoimmune basis? Immunol Cell Biol, 2005, 83(1):9-17.
24. Kiessling LS, Marcotte AC, Culpepper L. Antineuronal antibodies: tics and obsessive-compulsive symptoms. J Dev Behav Pediatr, 1994, 15(6):421-425.
25. Kowal C, DeGiorgio LA, Nakaoka T, et al. Cognition and immunity; antibody impairs memory. Immunity, 2004, 21(2):179-188.
26. Molloy CA, Morrow AL, Meinzen-Derr J, et al. Elevated cytokine levels in children with autism spectrum disorder. J Neuroimmunol, 2006, (172):198-205.
27. Nickl-Jockschat T, Michel TM, The role of neurotrophic factors in autism, Molecular Psychiatry, 2011, (16):478-490.
28. Okada K, Hashimoto K, Iwata Y, et al. Decreased serum levels of transforming growth factor-beta1 in patients with autism. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2007, 31(1):187-190.
29. Pandey RS, Gupta AK, Chaturvedi UC. Autoimmune model of schizophrenia with special reference to antibrain antibodies. Biol Psychiatry, 1981, 16(12):1123-1136.
30. Perrin EM, Murphy ML, Casey JR, et al. Does group A beta-hemolytic streptococcal infection increase risk for behavioral and neuropsychiatric symptoms in children? Arch Pediatr Adolesc Med, 2004, 158(9):848-856.
31. Rothermundt M, Arolt V, Bayer TA, Review of immunological and immunopathological findings in schizophrenia. Brain Behav Immun, 2001, 15(4):319-339.
32. Singer HS, Morris CM, Gause CD, et al. Antibodies against fetal brain in sera of mothers with autistic children. J Neuroimmunol, 2008, 194(1-2):165-172.
33. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, et al. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. Ann Neurol, 2005, 57(1):67-81.
34. Warren RP, Singh VK, Cole P, et al. Increased frequency of the null allele at the complement C4B locus in autism. Clin Exp Immunol, 1991, (83):438-440.
35. Wills S, Cabanlit M, Bennett J, et al. Detection of autoantibodies to neural cells of the cerebellum in the plasma of subjects with autism spectrum disorders. Brain Behav Immun., 2008, 685-687.
36. Yeh CB, Wu CH, Tsung HC, et al. Antineural antibody in patients with Tourette's syndrome and their family members. J Biomed Sci, 2006, 13, (1):101-112.
37. Zimmerman AW, Connors SL, Matteson KJ, et al. Maternal antibrain antibodies in autism. Brain Behav Immun, 2007, 21(3):351-357.

✉ *Адрес за кореспонденция:*
Д-р Елена Иванова
Клиника по психиатрия
УМБАЛ „Александровска"
ул. „Св. Г. Софийски" № 1
1431 София
GSM: 0895472527
e-mail: helen_aivan@abv.bg