

VIZIUNI ACTUALE ASUPRA CAUZELOR AUTISMULUI; ROLUL FACTORILOR DE MEDIU

Ivan PUIU^{1,2}, Marina CALAC²,

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

Nicolae Testemițanu,

²Centrul de Intervenție Precoce Voinicel

Rezumat

Publicația de față este rezultatul analizei cercetărilor științifice din ultimii ani, studii axate pe elucidarea cauzelor sporirii prevalenței tulburării de spectru autist. Această "explozie" a numărului de copii diagnosticați cu autism nu poate fi explicată nici printr-un diagnostic mai bun, nici prin miile de afectări genetice presupuse – nu este real ca în 5-6 decenii să aibă loc o astfel de evoluție genetică. Explicația ar putea fi găsită în analiza factorilor de mediu, în special a influenței factorilor chimici, asupra creierului în cele mai vulnerabile perioade de dezvoltare. Cauzele autismului și ale altor tulburări de spectru autist sunt multifactoriale, iar un rol important îl au timpul și durata de expunere la factorii nocivi. În general, vârsta sarcinii între 4 și 18 săptămâni se consideră cea mai vulnerabilă pentru creierul fătului. Rolul factorilor genetici a fost supraapreciat în ultimele decenii – aceasta o atestă mulți cercetători, factorii genetici fiind apreciați ca hotărâtori în circa 10% de cazuri de autism.

Cuvinte-cheie: tulburare de spectru autist, perioade vulnerabile de dezvoltare a creierului, noxe chimice, factori de mediu, factori genetici, factori epigenetici

Summary

Current views on the causes of autism; the role of environmental factors

This publication is a result of the analysis of scientific research in recent years, studies focused on elucidating the causes of increased prevalence of Autism Spectrum Disorder. This "explosion" of the number of children diagnosed with autism cannot be explained either by a better diagnosis or by the thousands of supposed genetic disorders; it is not natural for such genetic evolution to occur in 5-6 decades. The explanation could be found in the analysis of environmental factors, in particular, the influence of chemical factors, on the brain during the most vulnerable periods of development. The causes of autism and other disorders in the autism spectrum are multifactorial, including the period and duration of exposure to harmful factors; in general, the fetus brain is in its most vulnerable state during the time between the 4th and 18th weeks of pregnancy. The role of genetic factors has been overestimated in the recent decades – this has been testified by many researchers, thus, the genetic factors being considered as determinants in about 10% of autism cases.

Keywords: autism spectrum disorder, vulnerable periods of brain development, chemical pollution, environmental factors, genetic factors, epigenetic factors

Резюме

Современные взгляды на причины аутизма; роль факторов окружающей среды

Эта публикация является результатом анализа научных исследований последних лет, посвященных выяснению причин повышенной распространенности расстройства аутистического спектра. Этот «взрыв» числа детей с диагнозом аутизм не может быть объяснен ни лучшим диагнозом, ни тысячами предполагаемых генетических нарушений; такая генетическая эволюция нереальна в течение 5-6 десятилетий. Объяснение можно найти в анализе факторов окружающей среды, в частности, влияния химических факторов на мозг в наиболее уязвимые периоды развития. Причины аутизма и других расстройств аутистического спектра являются многофакторными, включая время и продолжительность воздействия вредных факторов. В целом, беременность от 4 до 18 недель считается наиболее уязвимой для мозга плода. Роль генетических факторов в последние десятилетия была переоценена – это подтверждают многие исследователи; таким образом, генетические факторы рассматриваются как детерминантные примерно в 10% случаев аутизма.

Ключевые слова: расстройство аутистического спектра, уязвимые периоды развития мозга, химическое загрязнение, факторы окружающей среды, генетические факторы, эпигенетические факторы

Introducere

Tulburarea de spectru autist (TSA) se constituie dintr-un șir de dereglări de dezvoltare neurologică și se caracterizează prin deficiența interacțiunii sociale și a comunicării, precum și prin prezența comportamentelor restrictive și repetitive – interese și activități ce pot persista pe parcursul întregii vieți [2]. Adăugător, se observă o combinație frecventă între TSA și alte tulburări de dezvoltare neurologică, cu afectarea atenției, dispoziției, cunoașterii, capacităților adaptive. TSA este una dintre cele mai frecvente cauze ale dizabilității copilului și condiționează o povară economică grea asupra familiei și societății [6, 19, 50].

Totodată, autismul este foarte eterogen după manifestările clinice și traiectoriile de dezvoltare. În *Manualul de Diagnostic și Clasificare Statistică a Tulburărilor Mintale* (DSM-5) au fost revăzute criteriile de diagnostic, fiind enunțate trei grade de severitate după gradul de suport necesar copilului (I – necesită

suport, II – necesită suport substanțial, III – necesită suport foarte substanțial); a fost selectat termenul "umbrelă" pentru afecțiunile ce constituie tulburarea de spectru autist [2, 9, 41].

Scopul studiului realizat este analiza cercetărilor științifice din ultimii ani axate pe elucidarea cauzelor sporirii prevalenței tulburării de spectru autist.

Rezultate și discuții

Rolul factorilor genetici în declanșarea autismului

În ultimii ani au apărut cercetări ce pretindeau a demonstra că factorii genetici devin din ce în ce mai importanți în cauzarea autismului, unii autori aducând argumente că peste 1000 de defecte genetice și genomice ar putea fi implicate în apariția TSA [11, 22, 23, 42, 47]. Alți autori însă pun la îndoială acest lucru [4, 7, 10, 27], considerând că mutațiile genetice nu pot avea loc cu o așa viteză în evoluția umană. Dacă în ultimele 5-6 decenii prevalența autismului a sporit de la 4-5 cazuri la 100.000 copii până la 1 caz la 68 copii, mai recent – 1 caz la 35 nou-născuți [15], iar în unele regiuni chiar 1 caz la 32 de băieți nou-născuți [5, 6, 19], ce se va întâmpla în următoarele 2-3 decenii? – se întreabă autorii. Oare vom ajunge în curând la situația că unul din patru sau unul din doi copii va suferi de autism?

Studiile recente pun la îndoială rolul preponderent al factorilor genetici, anterior estimat ca unul hotărâtor în declanșarea autismului la majoritatea copiilor, factorii genetici fiind apreciați ca implicați în peste 90% de cazuri de TSA [11, 42]. Mai curând, se raportează ca importante 103 gene și 44 de locusuri ale genomurilor implicate la subiecții cu TSA sau cu comportamente autiste [45], factorii genetici fiind apreciați ca hotărâtori doar în circa 10% de cazuri de autism [20, 29, 47].

Un factor "nou", care tot mai frecvent se consideră a avea un rol dramatic în declanșarea autismului, este expunerea la agenții chimici sintetici [7, 27, 28, 31, 34, 48] – produse ce au intrat profund în viața noastră, provocând drame "tacite". Deseori blămăm o mamă sau un tată ca fiind o "mamă-frigider" sau un tată "botanic", insinuând astfel rolul lor în transmiterea genetică a autismului, dar ignorăm, de cele mai multe ori, factorii de mediu, care actualmente se consideră cu un rol fundamental în apariția autismului [3, 4, 7].

Rolul factorilor genetici supraestimat

Până în anul 1976, autismul nu se considera o afecțiune genetică, idee combătută chiar în 1977 și în următorii ani prin multiple observații asupra gemenilor, ce dovedeau o concordanță sporită a

autismului [10, 21]. Între anii 1977 și 2015 au fost publicate mai multe rezultate ale observațiilor pe gemeni asupra corelației dintre factorii genetici și cei de mediu și declanșarea TSA [3, 4, 7, 11, 27, 28, 31, 34, 38, 42, 44, 48]. Sub 20% din cazurile de autism pot fi legate cu abnormalități genetice [10]. Studii vaste asupra familiilor cu gemeni nu au confirmat prezența unei corelații semnificative neparametrice, iar cercetările largi genom asociate au scos la iveală locusuri unice, fără suprapunerea mai multor locusuri cu risc [47]. Totodată, putem găsi publicații recente care aduc argumente în favoarea factorilor genetici drept cauză importantă a TSA.

Au trecut mai multe decenii până s-a înțeles că, în pofida rolului neîndoielnic al factorilor genetici, factorii de mediu sunt, probabil, de cele mai dese ori hotărâtori în declanșarea TSA. S-a observat că, în regiunile înalt industrializate, concentrația de chimicale mai ridicată se corelează cu un risc mai sporit de mutații, astfel fiind mai mare și riscul pentru autism. Cauzalitatea autismului și a altor afecțiuni de spectru autist este multifactorială, având un rol important și perioada de expunere la factorii nocivi. În general, vârsta sarcinii între 4 și 18 săptămâni se consideră cea mai vulnerabilă pentru creierul fătului [3, 4, 7, 11, 13, 27, 28, 31, 34, 44, 48]. Este de menționat că implicarea unor factori genetici predispozanți poate avea loc prin interacțiuni directe sau indirecte cu factorii de mediu [47]. Concordanța monozigotă observată la gemeni, care poate ajunge la 70-90%, a fost interpretată eronat, presupunându-se posibilitatea transmiterii genetice, concordanța fiind condiționată de influința factorilor nocivi de mediu asupra creierului gemenilor [14].

Vârsta părinților și prevalența autismului

Care ar fi alți factori cu influență asupra prevalenței TSA decât factorii de mediu? – se întreabă mulți cercetători. Printre acești factori se remarcă vârsta mamei – s-a demonstrat (în California, SUA) că femeile care nasc după vârsta de 40 de ani au un risc cu 51% mai mare pentru a naște un copil cu TSA, comparativ cu cele ce nasc între 25 și 29 de ani [17]. Vârsta tatălui (peste 30 de ani) are influență negativă doar în cazul în care mama e mai tânără de 30 de ani. Și vârsta tânără a mamei <20 de ani ar putea fi un factor de risc, comparativ cu vârsta cuprinsă între 20 și 29 de ani [40]. Aceste observații denotă și implicarea stării hormonale (asupra susceptibilității la factorii poluanți, noxele chimice); în perioada sarcinii au loc schimbări multiple biochimice și hormonale, care ar putea fi un factor de risc adițional [39]. Riscul pentru TSA crește semnificativ cu fiecare 10 ani de îmbătrânire a părinților, rolul mamei și al tatălui fiind independent. Rolul vârstei tatălui ar putea fi mai mare în declanșarea TSA la fete [17, 40].

Este bine cunoscut rolul vârstei părinților ca factor de risc pentru aberațiile cromozomiale (vârsta mamei peste 35-40 de ani în sindromul Down). S-au acumulat mai multe dovezi relevante pentru susținerea corelației dintre vârsta mai mare a părinților și apariția unor stări psihiatrice, tulburări de dezvoltare neurologică, inclusiv TSA [17, 25, 36, 40, 43, 49]. Se consideră că mutațiile de novo sunt mai mult corelate cu vârsta tatălui, decât cu cea a mamei [26, 36], fenomen legat cu tulburarea proceselor de metilare. Vârsta mai avansată a părinților se presupune a fi asociată cu grosimea corticală redusă a cortexului posterior ventral drept. Nu este exclus că vârsta tatălui ar putea spori riscul pentru declanșarea TSA la fete, iar vârsta avansată a mamei – la băieți [26, 30, 35].

Factorii de mediu și autismul

Factorii de risc pentru apariția TSA sunt foarte numeroși și includ, printre alte condiții, vârsta părinților, infecțiile suportate de mamă în timpul sarcinii, unele investigații în timpul sarcinii, stări de sănătate ale mamei (obezitate, diabet, hipertensiune arterială), hipoxia fetală, expunerea la unele medicamente (acidul valproic, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei), tabagismul, excesul de alcool, nutriția inadecvată a mamei, intervalul scurt între sarcini, expunerea la aerul poluat, unele pesticide, metale grele etc. [7, 8, 24, 25, 37, 44, 48]. În acest context se discută și rolul potențial al factorilor psihologici, cum ar fi stresul înalt, deprivarea instituțională, emigrarea [24]. Rolul acestor factori ar putea fi unul indirect, în special pe fundalul unor factori genetici.

Ambianța fetală

Factorii de mediu, ca factori de risc pentru apariția TSA, sunt definiți foarte pe larg ca factori nongenetici; aici pot fi incluși o multitudine de factori, începând cu virusuri, medicamente, vaccinuri, diferite substanțe chimice, până la influențe sociale. Aici se mai adaugă și interacțiunile factorilor epigenetici, metabolici, alte mecanisme de influență asupra factorilor genetici. Epigenetica se referă la unele procese, în special la metilarea genelor și modificarea histonelor (proteine constituate ale cromozomilor), care afectează expresia genelor fără tulburarea codului genetic. Mecanismele epigenetice pot conduce la apariția unor gene "tacite" sau particulare, cu caracteristici ascunse, care pot influența expresia fenotipică.

Obezitatea mamei comportă riscuri pentru apariția complicațiilor obstetricale, afectării coronariene, diabetului și a altor stări cu risc pentru făt [18, 37]. Alimentația cu un aport excesiv în lipide poate provoca tulburări de dezvoltare neurologică prin neuroinflamație, stres oxidativ, rezistență la insulină,

perturbări în plasticitatea sinaptică și patternul de metilare ADN [18, 37]. Se sugerează că expunerea repetată, cumulativă la noxe chimice cu efect teratogen sau mutagen pentru perioade de timp îndelungate sporește probabilitatea de a transmite de la părinți fătului factori potențiali de mutație celulară [13, 34, 37, 42, 46]. Multipli factori nocivi din mediul ambiant vor fi discutați în continuare [27, 28, 32, 33, 38, 46].

Expunerea la factorii chimici

Rolul expunerii la unele substanțe chimice în declanșarea autismului a fost demonstrat cu certitudine. Spre exemplu, impactul expunerii la acidul valproic (AVP), în special în primele săptămâni de sarcină, ca factor în declanșarea autismului nu mai este pus la îndoială [16]. Acidul valproic se consideră un factor teratogen încă din anii 1980. Expunerea intrauterină la acest acid (agent anticonvulsiv și antidepresant) este înalt corelată cu declanșarea TSA: în 60% de cazuri de expunere intranatală la AVP se observă două sau mai multe trăsături autiste; în 9% cazuri de utilizare prenatală a acidului valproic se detectează TSA [16]. AVP este responsabil de procesele de inhibare a unor enzime implicate în procesele de transcripție a ADN-ului.

Rolul dramatic al factorilor de mediu în declanșarea autismului este susținut de cel puțin două concepte: primul – vulnerabilitatea extremă a creierului în dezvoltare la factorii de mediu; al doilea – demonstrarea corelației dintre expunerea prenatală la factorii nocivi de mediu și declanșarea autismului. Cum poate fi explicată sporirea de circa 10 ori a prevalenței tulburării de spectru autist – de la 4-5 la 100.000 în anii 1960 până la 1 caz la 45 copii în 2015? Există numeroase articole de recenzie excelentă care au abordat acest subiect, printre tipurile de agenți implicați fiind enumerate mirosurile, metilmercurul, bifenil policlorurații, arsenul, manganul, insecticidele organofosforicele, diclor-difenil-tricloretranul, alcoolul etilic ș.a. [3, 4, 7, 8, 13, 27, 28, 31, 32, 34, 38, 44, 46]. Mulți cercetători au studiat diverși potențiali factori de mediu în declanșarea autismului, inclusiv vaccinurile, fumatul mamei, expunerea la timerosal, tehnologiile de reproducere asistată, dar rolul acestora nu a fost dovedit (nu există corelații dovedite între vaccinul contra rujeolei, rubeolei, oreionului și apariția TSA, fapt confirmat prin foarte multe cercetări [51].

Un rol important în declanșarea TSA li se atribuie aromelor și parfumurilor, în special celor ce ajung în sânge – s-au descoperit cel puțin 38 de substanțe chimice "ascunse" în 17 branduri de parfum, printre care *American Eagle's Seventy Seven*, *Chanel's Coco*, *Giorgio Armani's* ș.a. Aceste adaosuri chimice, fiind

secrete ale producătorilor, rămân deseori necunoscute și necontrolate de autoritățile responsabile. Folosirea unor parfumuri în perioada timpurie a sarcinii poate afecta organele reproductive ale băieților, tulburarea cu deficit de atenție/hiperactivitate la băieți, afectarea spermei la bărbați [3, 4, 7, 42].

Studiul factorilor de mediu este foarte dificil (în comparație cu studiile genetice, unde ADN-ul sau ARN-ul poate fi ușor extras și analizat). Nu există modele ce ar putea oferi mimarea in vitro a condițiilor de mediu. Observațiile pe animale nu pot fi transferate pe homo sapiens, deoarece diferențele arhitecturale și chiar de mărime a creierului animalelor sunt enorme față de cel uman. Dar dacă poate fi dovedit efectul cancerigen al unor substanțe pe animale și la baza acestui efect este dovedită frecvent prezența fenomenului mutației, am putea presupune și rolul acestor substanțe în schimbările genice/epigenetice cu o contribuție în declanșarea TSA [1, 3, 31, 32, 33]. Ierbicidele, care aparent nu sunt periculoase pentru om și mamifere, ar putea să aibă efecte nocive severe pentru fătul în dezvoltare sau pentru celulele creierului adult, care trec regulat prin neurogeneză: cortexul periform, hipocampus, amigdală și zona sub-ventriculară. Efectul neurotoxic potențial al acestor agenți chimici este garantat [42].

Vaccinurile și autismul

Imunizarea copilului, ca factor potențial nociv în declanșarea autismului, se discută începând cu anii 1990. În acest context, cel mai frecvent a fost revendicat rolul vaccinului contra rujeolei, oreionului și rubeolei (ROR). La început se discuta rolul conservantului timerosal, cu conținut de mercur etilic, care ulterior a fost eliminat [31]. Nu există dovezi ale corelației vaccinării ROR cu TSA, cel puțin din simplul motiv că pe parcursul anilor, când s-a observat sporierea rapidă a prevalenței autismului (California, anii 1980-1994 – cu 373%), rata de acoperire cu vaccinul ROR s-a mărit cu 10% [31]. Au fost discutate și alte modele eventuale de afectare a neurodezvoltării, inclusiv în cazul autismului, tulburări mediate print-o semnalizare abnormală imunologică în perioada fetală, fenomen condiționat de expunerea la xenobiotice [42] – compuși chimici străini organismului uman, care sunt introduși din afară, nefiind sintetizați în organism (mercur, aluminiu) odată cu imunizarea. S-a descoperit că aluminiul, substanța adjuvantă din vaccinuri, poate traversa barierele sânger-creier, sânge-lichid cerebrospinal; se presupunea că această substanță poate influența procesele de dezvoltare a creierului și de sinaptogeneză, în special în primii doi ani de viață, când are loc vaccinarea maximă a copilului. Această presupunere a fost infirmată prin multiple studii ce confirmă că apariția TSA are loc mult mai devreme (intranatal). La copilul care va

dezvolta TSA se observă o arhitectonică abnormală a creierului, afectarea proceselor de pruning, cu un surplus major de sinapse în perioada antenatală (tulburare a plasticității sinaptice [52]), procese asociate cu un perimetru cranian mărit în primele șase luni de viață.

Tulburarea de spectru autist: afectarea băieților și a fetelor

Preponderența băieților în TSA este cunoscută din anii 1940 (Kanner, 1943, Asperger, 1944), dar, paradoxal, există puține studii ce ar explica clar acest fenomen. De asemenea, sunt puține publicații dedicate particularităților clinice ale TSA la fete și la băieți. Într-adevăr, rata băieți:fete constituie, în general, 4-7:1, dar în diferite forme ale afecțiunii ea este diferită; această preponderență este cu mult mai înaltă în cazul copiilor cu forme ușoare de tulburări cognitive, dar este aproape identică în cazul "autismului sindromal". Copiii de sex masculin sunt mai vulnerabili pentru afectarea autistă, cu rata băieți:fete de 10:1 în cazul autismului cu funcționalitate înaltă (denumit anterior "sindromul Asperger") [50]. De la ideea lui Asperger precum că "personalitatea autistă este o variantă extremă a inteligenței bărbatului", au fost propuse multe alte idei și teorii.

În grupul imens al factorilor de risc pentru TSA (predispoziții genetice, factori de mediu, vârsta părinților, masa mică la naștere etc.), sexul masculin se consideră un factor de risc major. Cu toate că la fete se descoperă mai multe mutații de novo, ele mai rar sunt afectate de TSA, acest fenomen fiind explicat printr-un potențial mai înalt de protecție împotriva dezvoltării acestei afecțiuni. TSA apare la fetele cu mai multe tulburări genetice (comparativ cu băieții) și, deseori, autismul la ele este asociat cu trăsături fenotipice adiționale (microcefalie, deficite neuromusculare minore, regresie a dezvoltării etc.). În unele publicații se stipulează ideea precum că cauzele și mecanismele de apariție a TSA la fete diferă de mecanismele declanșatoare ale tulburării autiste la băieți. De asemenea, se presupune că fetele, în special cele cu funcționalitate înaltă, sunt diagnosticate mai târziu, unele cazuri nefiind depistate. Există și cercetări care argumentează vulnerabilitatea mai mare a băieților prin susceptibilitatea sporită a neuronilor la aceștia (în special, prin mecanismul unor deplețiuni preferențiale ale receptorilor la oxitocină și arginin-vasopresină ale neuronilor în perioada de dezvoltare fetală a băieților). S-a discutat și rolul testosteronului în TSA.

Concluzii

Cercetările din ultimii ani denotă faptul că rolul factorilor genetici în declanșarea tulburării de spectru autist a fost supraestimat, iar defectele "genetice",

în marea lor majoritate nu sunt asociate cu tulburări de secvențialitate a ADN-ului. În peste 90% de cazuri schimbările sunt epigenetice, mutațiile de novo nu au o transmitere la următoarele generații. Totodată, există un număr mare de cercetări cu un grad înalt de evidențe ce confirmă rolul fundamental al factorilor de mediu în apariția tulburării de spectru autist, această afectare fiind, de fapt, una cu declanșare în perioada prenatală.

Bibliografie

- Adrien A. Eshraghi, George Liu, et al. Epigenetics and Autism Spectrum Disorder: Is There a Correlation? In: *Front. Cell. Neuroscience*. 2018, nr. 12, p. 78.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2013.
- Bagasra O., Heggen Ch. *Autism and Environmental Factors*. USA, 2018. 300 p.
- Bagasra O., Golkar Z., Garcia M., et al. Role of perfumes in pathogenesis of autism. In: *Med. Hypotheses*. 2013, vol. 80(6), pp. 795-803.
- Baio J., Wiggins L., Christensen D., et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years e autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2014. In: *MMWR Surveil. Summaries*. 2018, vol. 67(6).
- Brugha T., Erskine H., et al. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. In: *Psychol. Med*. 2015, nr. 45, pp. 601-613.
- Becerra T.A., Wilhelm M., Olsen J., et al. Ambient air pollution and autism Los Angeles County, California. In: *Envir. Health Perspec.* 2014, vol. 121 (3), pp. 380-386.
- Blaurock-Busch E., Amin O.R., Rabah T. Heavy metals and trace elements in hair and urine of a sample of arab children with autistic spectrum disorder. In: *Maedica (Buchar)*. 2011, vol. 6(4), pp. 247-257.
- Bolte S., Mahdi S., de Vries P.J., et al. The Gestalt of functioning in autism spectrum disorder: Results of the international conference to develop final consensus International Classification of Functioning, Disability and Health core sets. In: *Autism*. 2019, vol. 23(2), pp. 449-467.
- Bolte S., Gidler S., Marschik P. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. In: *Cellular and Molecular Life Science*. 2019, vol. 76(7), pp. 1275-1297.
- Bourgeron T. Current knowledge on the genetics of autism and propositions for future research. In: *Comptes Rendus Biologies*. 2016, nr. 339, pp. 300-307.
- Boyle C.A., Boulet S., Schieve L.A., et al. Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. In: *Pediatrics*. 2011, nr. 127, pp. 1034-1042.
- Byard J., Paulsen S., Tjeerdema R., et al. DDT, chlordane, toxaphene and PCB residues in Newport Bay and Watershed: assessment of hazard to wildlife and human health. In: *Rev. Environ. Contam. Toxicol*. 2015, nr. 235, pp. 149-168.
- Chamak B. Autism: overestimation of the genetic origins. In: *Med. Sci. (Paris)*. 2010, nr. 26, pp. 659-662.
- Christensen D.L., Baio J., Van Naarden Braun K., et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years – Autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2012. In: *MMWR Surveillance Summaries*. 2016, vol. 65(3).
- Christensen J., Gronborg T.K., Sorensen M.J., et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. In: *Journal of the American Medical Association*. 2013, vol. 309(16), pp. 1696-1703.
- Croen L., Najjar D., Fireman B. Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders. In: *Arch. Pediatr. Adolesc. Med*. 2007, vol. 161(4), pp. 334-340.
- Edlow A.G. Maternal obesity and neurodevelopmental and psychiatric disorders in offspring. In: *Prenatal Diagnosis*. 2017, nr. 37, pp. 95-110.
- Elsabbagh M., Divan G., Koh Y., et al. Global prevalence of autism and other pervasive disorders. In: *Autism Research*. 2012, vol. 5(3), pp. 160-179.
- Emily J.H. Jones, et al. Developmental pathways to autism: A review of prospective studies of enfant at risk. In: *Neuroscience and Behavioral Reviews*. 2014.
- Folstein S., Rutter M. Infantile autism: A genetic study of 21 twin pairs. In: *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1977, vol. 18(4), pp. 297-321
- Hallmayer J., Cleveland S., Torres A., et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. In: *Arch. Gen. Psychiatry*. 2011, vol. 68(11), pp. 1095-1102.
- Huguet G., Ey E., Bourgeron T. The genetic landscapes of autism spectrum disorders. In: *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2013, nr. 14, pp. 191-213.
- Ishii S., Hashimoto-Torii K. Impact of prenatal environmental stress on cortical development. In: *Front. Cell. Neurosci*. 2015, nr. 9, p. 207.
- Janecka M., Mill J., Basson M.A., et al. Advanced paternal age effects in neurodevelopmental disorders-review of potential underlying mechanisms. In: *Transl. Psychiatry*. 2017, vol. 7(1): e1019.
- Jónsson H., Sulem P., Kehr B. Parental influence on human germ line de novo mutations in 1,548 trios from Iceland. In: *Nature*. 2017, vol. 549(7673), pp. 519-522.
- Kalkbrenner A.E., Schmidt R.J., Penlesky A.C. Environmental chemical exposures and autism spectrum disorders: a review of epidemiological evidence. In: *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care*. 2016, vol. 44(10), pp. 277-318.
- Kalkbrenner A.E., Windham G.C., Zheng C., et al. Air toxics in relation to autism diagnosis, phenotype, and severity in a U.S. Family based study. In: *Environmental Health Perspectives*. 2018, vol. 126(3).
- Kim Y.S., State M.W. Recent challenges to the psychiatric diagnostic nosology: a focus on the genetics and genomics of neurodevelopmental disorders. *Int. J. Epidemiol*. 2014, vol. 43(2), pp. 465-475
- Kojima M., Yassin W., Owada K., et al. Neuroanatomical correlates of advanced paternal and maternal age at birth in Autism Spectrum Disorder. In: *Cereb. Cortex*. 2019, vol. 29(6), pp. 2524-2532.
- Landrigan P.J. What causes autism? Exploring the environmental contribution. In: *Curr. Opin. Pediatr*. 2010, nr. 22, pp. 219-225

32. London L., Beseler C., Bouchard M.F., et al. Neurobehavioral and neurodevelopmental effects of pesticide exposures. In: *Neurotoxicology*. 2012, vol. 33(4), pp. 887-896.
33. Mandy W., Lay M. Annual Research Review: The role of environment in the development of psychopathology of autism spectrum condition. In: *J. Child Psychol. Psychiatry*. 2016, vol. 57(3), pp. 271-92
34. María Morales-Suárez-Varela, Isabel Peraita-Costa, et al. Systematic review of the association between particulate matter exposure and autism spectrum disorders. In: *Environmental Research*. 2017, nr. 153, pp. 150-160.
35. Marissa D. King, Christine Fountain, Diana Dakhallallah, et al. Estimated Autism Risk and Older Reproductive Age. In: *Am. J. Public Health*. 2009, vol. 99(9), pp. 1673-1679.
36. Merikangas A., Calkins M., Bilker W., et al. Parental age and offspring psychopathology in the Philadelphia neurodevelopmental cohort. In: *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 2017, nr. 56, pp. 391-400.
37. Rivera H., Christiansen K., Sullivan E. The role of maternal obesity in the risk of neuropsychiatric disorders. In: *Front. Neuroscience*. 2015, nr. 9, p. 194.
38. Rossignol D.A., Genuis S.J., Frye R.E. Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systemic review. In: *Transl. Psychiatry*. 2014, nr. 4: e360.
39. Salvador Mari-Bauset, Carolina Donat-Vargas, Agustín Llópiz-González, et al. Endocrine Disruptors and Autism Spectrum Disorder in Pregnancy: A Review and Evaluation of the Quality of the Epidemiological Evidence. In: *Children*. 2018, vol. 5(12), p. 157.
40. Sandin S., Hultman C., Klevzon A., et al. Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: a review and meta-analysis. In: *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 2012, vol. 51(5), pp. 477-486.
41. Schiarity V., Mahdi S., Bolte S. International Classification of Functioning, Disability and Health Core Sets for cerebral palsy, autism spectrum disorder, and attention-deficit-hyperactivity disorder. In: *Dev. Med. Child Neurology*. 2018, vol. 60(9), pp. 933-941.
42. Sealey L., Hughes B., Sriskanda A., et al. Environmental factors in the development of autism spectrum disorders. In: *Environment International*. 2016, nr. 88, pp. 288-298.
43. Shelton J., Tancredi D., Hertz-Picciotto I., et al. Independent and dependent contributions of advanced maternal and paternal ages to autism risk. In: *Autism Research*. 2010, nr. 3, pp. 30-39.
44. Suades-Gonzalez E., Gascon M., Guxens M., et al. Air pollution and neuropsychological development: a review of the latest evidence. In: *Endocrinology*. 2015, vol. 156(10), pp. 3473-3482.
45. Tammimies K., Marshall C., Walker S., et al. Molecular diagnostic yield of chromosomal microarray analysis and whole-exome sequencing in children with autism spectrum disorder. In: *JAMA*. 2015, vol. 314(9), pp. 895-903.
46. Ventura C., Zappia C., Lasagna M., et al. Effects of the pesticide chlorpyrifos on breast cancer disease. Implication of epigenetic mechanisms. In: *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2019, nr. 186, pp. 96-104.
47. Wang Z., Hong Y., Zou L., et al. Reelin gene variants and risk of autism spectrum disorders: An integrated meta-analysis. In: *American Journal of Medical Genetics*. 2014, vol. 165(2), pp. 192-200.
48. Weisskopf M., Kioumourtzoglou M., Roberts A. Air pollution and autism spectrum disorders: causal or confounded? In: *Curr. Environ. Health Rep.* 2015, vol. 2(4), pp. 430-439.
49. Wu S., Wu F., Ding Y., et al. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. In: *Acta Psychiatr. Scand.* 2017, vol. 135(1), pp. 29-41.
50. Zablotzky B., Black L., Maenner M., et al. Estimated prevalence of autism and other developmental disabilities following questionnaire changes in the 2014. National Health Interview Survey. In: *Nat. Health Stat. Rep.* 2015, nr. 87, pp. 1-21.
51. <https://www.immunize.org/catg.d/p4026.pdf>.
52. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29421544>

Ivan Puiu, conferențiar universitar,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
pediatru-expert, CIP Voinicel,
tel.: +37369204735,
e-mail: ivan.puiu@usmf.md