

АУТИЗМОТ И МИТОХОНДРИЈАЛНАТА ДИСФУНКЦИЈА**Крајка содржина**

Аутистичното нарушување може да биде поврзано со митохондријална дисфункција (Мид). Во многу случаи со аутизам постојат докази за митохондријална дисфункција без класични знаци поврзани со митохондријално заболување. Како и да е, русинските метаболни испитувања и студиите за митохондријалната функција кои треба да се направат за дијагноза на митохондријално заболување, ретко се спроведуваат кај пациентите со аутизам и заради тоа хипотезата за етиолошката поврзаност помеѓу аутизмот и митохондријалната дисфункција не е висински проценета. Мид се јавува почесто кај аутизмот и се манифестира со помалку тежки знаци и симптоми. Изложеноста на средински токсини е веројатно етиологијата на Мид кај аутизмот. Мид дисфункцијата придонесува за бројноста во говорни дефицити, ненормален енергетски метаболизам, хронични хемороинтестинални проблеми, неправилности во оксидацијата на масните киселини и зголемување на оксидативниот стрес. Мид и стрес исто така можат да го објаснат високиот однос мажи/жени што се должи на зголемената чувствителност на мажите на овие дисфункции. Нутрициското додавање што го намалува оксидативниот стрес заедно со фактори што го подобруваат редуцираниот глутатион, како и хипербаричната кислородна терапија преиспитуваат помини и рационални пристапи. Постои потреба од веродостојни лабораториски маркери за да се откријат неправилностите во митохондријалната функција, што исто така ќе ги олесни понатамошните клинички иследувања во иднината на деца со аутизам.

Клучни зборови: АУТИЗАМ, МИТОХОНДРИИ, МИТОХОНДРИЈАЛНА ДИСФУНКЦИЈА, ОКСИДАТИВЕН СТРЕС.

ВОВЕД

Митохондриите се органели чија што улога е во енергетското снабдување на клетката. Нивниот број во клетките варира од неколку стотини до неколку илјади, во зависност од количеството енер-

гија која е потребна на клетката. Митохондриите имаат променлива големина и облик, така што некои имаат топчест облик и промер само неколку стотина нанометри, додека други имаат долгнавест, стапчест изглед со должина од 7 микрометри. Внатрешноста на митохондриите е исполнета со желатинозен матрикс кој содржи големи количини растворливи ензими, потребни за добивање енергија од хранливите материи. Овие ензими ја вршат оксидацијата на хранливите материи, при што се создава CO_2 и вода. Ослободената енергија се користи за синтеза на АТФ, кој се ослободува од митохондриите и дифундира во клетката за да се искористи за клеточните функции (Трајковски, 1999).

Аутизмот е бихејвиорален синдром што се карактеризира со дефицити во социјалната интеракција, нарушена комуникација и со рестриктивно и стереотипно однесување. Иако етиологијата на аутизмот е сè уште непозната, сепак фамилијарната агрегација на синдромот покажува силна генетска зависност. (Folstein & Rosen-Sheidley, 2001).

Одреден број на студии кои вклучуваат откривање на нарушувања во мозочниот метаболизам и хиперлактацидемија навестуваат нарушувања во мозочниот енергетски метаболизам кај пациентите со аутизам, што најверојатно е резултат на дисфункција на митохондриската оксидативна фосфорилација во нервните клетки (Lombard, 1998; Pons et al., 2004).

Класичните митохондријални заболувања се појавуваат кај една подгрупа на лица со аутизам и обично се предизвикани од генетски аномалии или неправилности во митохондријалниот респираторен синџир. Овие заболувања често резултираат со појава на тешки симптоми како што се: слабост на екстремитетите, дефекти во срцевата спроводливост, кардиомиопатија, атаксија и епизоди на епилептични напади. Тие исто така се асоцирани со развојна регресија и ретардација во растот (Rosignol & Bradstreet, 2008).

Митохондријалната дисфункција кај аутизмот за прв пат била предложена од Ломбард, кој увидел препокривање на симптомите кај двете функции. Во споредба со класичните митохондријални заболувања, МтД се случува почесто кај аутизмот, нема жестока симптоматологија и не може да се разоткрие со мускулна биопсија (Lombard, 1998). Таа е поврзана со лабораториски докази за намалена митохондријална функција. Оваа МтД веројатно е резултат на средински токсини и може да придонесе до бројни дијагностички симптоми и коморбидни состојби кај аутизмот кои што ги вклучуваат: когнитивно оштетување, говорни дефицити, ненормален енергетски мета-

болизам, хронични гастроинтестинални проблеми, неправилности во оксидацијата на масните киселини и покачен оксидативен стрес. Иако, биомаркерите за митохондријалната дисфункција се идентификувани, се случува МтД да не биде препознаена кај аутизмот и заради тоа да не биде применета соодветна терапија. Фактот дека мозокот има голема потреба од аеробен метаболизам го прави него многу чувствителен на опаѓање на митохондријалната ефикасност (Nissenkorn et al., 1999).

Целта на трудот е ревиски да ги прикаже сите досега достапни литературни податоци за митохондријалната дисфункција кај аутизмот.

ДОКАЗИ ЗА МИТОХОНДРИЈАЛНА ДИСФУНКЦИЈА КАЈ АУТИЗМОТ

Една од првите студии што предложила МтД кај аутизмот користела ^{31}P магнетна нуклеарна резонантна спектроскопија за да го истражи енергетскиот метаболизам кај индивидуите со аутизам. Истражувањата се направени преку мерење на фосфокреатини, аденозин трифосфат (АТП), аденозин дифосфат (АДП) и неоргански фосфор и притоа нивните вредности се споредени со невротипични индивидуи. Во студијата е најдено дека фосфокреатинот има пониски вредности во групата со аутизам што е во согласност со поголема искористливост на фосфокреатинот за да ги одржи нивоите на АТП во мозокот. Овој наод е во корелација со јазичките и невропсихолошките проблеми. Групата со аутизам исто така имала пониски концентрации на естерифицираните крајни продукти (αATP , αADP , динуклеотиди и дифосфошеќери). Авторите сметале дека клиничките неправилности можеби се секундарни случувања како резултат на промена во мозочните биоенергенси (Minshew et al., 1993). Една следна студија ги потврдила доказите за променет енергетски метаболизам во мозоците на децата со аутизам (Chugani et al., 1999). Овие студии се во согласност со оштетената митохондријална функција и го документираат фактот дека некои индивидуи со аутизам имаат крајно намалена клеточна енергија што води до когнитивни оштетувања, јазични дефицити и ненормален енергетски метаболизам.

Оштетувањата на митохондријалната функција можат да ги намалат нивоата на глутатион во крвта и да водат до хронични гастроинтестинални проблеми, бидејќи ГИТ е во многу зависен од правилната функција на глутатион. Кај аутизмот мошне често се јавува

опстипацијата, која исто така се среќава доста често и кај митохондријалните нарушувања. Епилептичните напади и хипотонијата исто така можат да бидат манифестации на митохондријалната дисфункција (Rosignol & Bradstreet, 2008).

Неправилности можат да се забележат и во оксидацијата на масните киселини кај лицата со аутизам. Кај некои од нив се среќаваат оштетувања на бета оксидацијата и оксидативната фосфорилација поврзани со дефицит на карнитинот и намалено производство на фосфолипиди (докозахексаноична киселина) (Infante & Huszagh, 2000). Сите заедно овие фактори укажуваат дека митохондријалната дисфункција кај аутизмот е честа и дека специфичните промени што се опишани можат да се земат како дијагностички тест за овие ефекти.

МИТОХОНДРИЈАЛНА ДИСФУНКЦИЈА И ОКСИДАТИВЕН СТРЕС КАЈ АУТИЗМОТ

Клетките користат хранителни супстанции и кислород за да произведат енергија. Реактивните кислородни радикали се природен нус производ на нормалниот метаболизам на кислородот. Реактивните кислородни радикали се нестабилни атоми што се многу штетни бидејќи тие поседуваат неспарени електрони. Ова произведува нарушување на останатите молекули и оштетување на клетките. Вишокот на реактивни кислородни радикали резултира со липидна пероксидација на мембраните, а тоа пак резултира со губење на интегритетот на мембраните што води до клеточна смрт. Невроните се особено вулнерабилни на слободни радикали. Вишокот на слободни радикали или неадекватен одговор на слободните радикали индуцира клеточна смрт на невроните (Трајковски, 2007). Една група истражувачи предложува дека оксидативниот стрес (ендоген или средински) може да придонесе до клиничка слика на аутизам. Кај некои индивидуи со аутизам се најдени намалени активности на антиоксидантните ензими како што се: супероксид димутаза, глутатион пероксидаза, каталаза и пароксоназа. (Yorbik et al., 2002). Глутатионот е супстанција што штити од липидна пероксидација и оксидативен стрес и исто така може да има реверзибилно дејство на некои оштетени мембрани. Во една студија е најдено дека децата со аутизам имале зголемен азотен оксид во еритроцитите, покачени нивои на глутатион пероксидазата и намалени нивои на антиоксидантни протеини. Во таа студија е откриено дека постои корелација помеѓу намалените антиок-

сидантни протеини и губење на претходно стекнатите вештини. Најдени се пониска вкупна концентрација на плазма глутатионот и повисоки концентрации на оксидиран глутатион кај деца со аутизам споредено со нормалните контроли. Пониската стапка на односот редуциран глутатион и оксидиран глутатион покажува зголемен оксидативен стрес. Друг наод е пониски нивоа на цистеинот во плазмата, а цистеинот претставува прекурсор на глутатионот. Во истата студија е најден оштетен капацитет за метилација што најверојатно игра улога во развојот на клиничката симптоматологија на регресивниот аутизам (Kern & Jones, 2006).

Оксидативниот стрес може да игра улога во зголемениот однос мажи/жени што се среќава кај аутизмот. Поради ниските концентрации на редуциран глутатион, митохондриите кај мажите споредено со жените се многу почувствителни на оксидативен стрес. Кај студии на животни заради ниската ензимска активност на супероксид димутаза и глутатион пероксидаза кај машкиот пол, оксидативното оштетување на митохондријалната DNA е четири пати поголемо кај машкиот споредено со женскиот пол. Оксидативниот стрес мерен преку губење на ткивниот аскорбат по церебрална исхемија е поголем во мозоците на мажјаците споредено со женките (Chauhan et al., 2004). Активноста на каталаза (антиоксидантен ензим) е повисока кај женките, отколку кај мажјаците, а од друга страна естрогенот ја индуцира активноста на глутатион пероксидаза. Во една студија на животни, во церебралните артерии, естрогенот се врзува за рецепторот алфа и го зголемува капацитетот за производство на АТР преку зголемување на митохондријалната ензимска активност, вклучувајќи ги цитрат синтетаза и комплекс IV. Естрогенот го намалува производството на водороден пероксид и на тој начин го намалува оксидативниот стрес. Заради тоа машките со зголемен оксидативен стрес можат да манифестираат потешка митохондријална дисфункција и потешки клинички симптоми споредено со женскиот пол (Sitrone et al., 2005).

БИОМАРКЕРИ НА МИТОХОНДРИЈАЛНА ДИСФУНКЦИЈА КАЈ АУТИЗМОТ

Класичните митохондријални заболувања се често поврзани со нарушени лабораториски наоди: зголемени лактати, амонијак, аспартати, аминотрансферази, пирувати и креатин киназа и намалени концентрации на карнитин. Многу од овие лабораториски нарушу-

вања можат да се сретнат и кај аутизмот со митохондријална дисфункција или без докази за класично митохондријално заболување (Rosignol & Bradstreet, 2008). Во една студија на деца со аутистичен спектар кои имале зголемени концентрации на лактати во крвта била направена и биопсија на делтоидниот мускул и околу 35% имале класично митохондријално заболување (Oliveira et al., 2005).

Во некои други студии на индивидуи со аутизам кои немале класично митохондријално заболување, опишана е зголемена концентрација на амонијак во крвта. Ова ги водело до заклучок некои автори дека тоа се должи на МтД (Filipek et. al., 2003; Kosenko et. al., 1994). Овие концентрации на амонијак не се толку покачени како кај некои состојби, како на пример нарушувањата на уреа циклусот што исто така можат да предизвикаат состојба на аутизам. Амонијакот за да биде конвертиран во уреа има потреба од три АТФ молекули, а кај некои студии на животни зголемениот амонијак води до намален АТФ во мозкот. Поради тоа зголемениот амонијак забележан кај аутизмот може да биде причинско и последично поврзан со намалениот АТФ. Во една студија на 100 деца со аутизам и клиничка регресија, но без класични митохондријални заболувања најдени се докази дека МтД се манифестира со значително пониски концентрации на вкупниот карнитин, покачени концентрации на амонијак, аланин и лактати во крвта (Filipek et. al., 2004).

Други маркери на МтД што се зголемени кај аутизмот, а без притоа да има докази за класично митохондријално заболување ги вклучуваат: пируватите и креатин киназа. Една студија од 159 деца со аутизам споредени со 94 нормални деца покажала покачување на аспартат аминотрансфераза и креатин киназа што укажува на можни дефекти во оксидативната фосфорилација. Авторите сметаат дека МтД што се случува за време на раното детство може да води до дополнителен оксидативен стрес што ја намалува можноста на организмот да се бори против одредени инфективни агенси (Poling et al., 2006).

Табела 1. Биомаркери за митохондријална дисфункција

| Биомаркер | Концентрација |
|------------------|----------------------|
| лактати | зголемени |
| амонијак | зголемен |
| аспартати | зголемени |
| аминотрансферази | зголемени |
| пирувати | зголемени |
| креатин киназа | зголемена |
| карнитин | намален |

МОЖНИ ПРИЧИНИ ЗА МтД КАЈ АУТИЗМОТ

Причината за МтД кај аутизмот е непозната, но може да биде секундарна манифестација како резултат на експозиција на одредени средински токсини. Овие агенси можат директно да ги оштетат митохондриите и да ја намалат нивната ефикасност, или да ја оштетат функционалната активност преку покачување на слободните радикали и да резултираат со оксидативен стрес. Лековите како што се валпроичната киселина и талидомид, експозицијата на вируси како што се рубела и цитомегаловирус се примери на средински фактори што имаат веќе позната причинска улога кај аутизмот. Други средински токсини вклучувајќи ги: пестицидите, полихлорирани бифеноли, индустриските хемикалии и токсичните метали (жива, олово, кадмиум и никел) се вмешани во етиологијата на аутизмот. Многу од овие токсини како што се: жива, арсен, кадмиум, олово, пестициди и индустриски хемикалии ја инхибираат митохондријалната функција. Други супстанции можат исто така да ја попречат функцијата на митохондриите. На пример, пропионската киселина произведена од бактериите од родот на Clostridia во дигестивниот тракт ја оштетуваат митохондријалната функција преку директна инхибиција на оксидативната фосфорилација. Големи количества на Clostridia се присутни во дигестивниот тракт на индивидуи со аутизам и она што е интересно да се напомене е дека инјекција на пропионска киселина кај стаорци предизвикала симптоми слични на аутизмот. Преку зголемување на оксидативниот стрес и намалување на концентрациите на глутатион, МтД може да води до проблеми во детоксификацијата на срединските контаминанти и како последица на тоа да се зголемува чувствителноста за метална токсичност (Rosignol & Bradstreet, 2008).

Табела 2. Причини за митохондријална дисфункција кај аутизам

| Причини | |
|-------------------|--|
| лекови | валпроична киселина и талидомид |
| вируси | рубела, цитомегаловирус |
| бактерии | Цлостридија |
| средински токсини | пестициди, полихлорирани бифеноли, индустриски хемикалии |
| тешки метали | жива, олово, кадмиум, арсен и никел |

ТЕСТИРАЊЕ НА МТД КАЈ ЛИЦАТА СО АУТИЗАМ

Врз основа на сите наоди се смета дека митохондријалните нарушувања може да бидат најчестата метаболна причина за аутизмот. Заради тоа, децата со аутизам треба да бидат тестирани, а особено оние кои во семејната историја имаат невролошки заболувања поврзани со митохондријални проблеми. Некои истражувачи ги посочиле концентрациите на пируватите во крвта како рутинска метода во евалуацијата на децата со аутизам. Односот на аланинот и лизинот во плазмата (нормален ранг од 1.5 до 2.5) е индиректен маркер за пируватите. Ако се добие вредност на односот над 2.5, тогаш тоа би одговарало на зголемување на пируватите во крвта. Мерење на концентрациите на лактатите е едноставен, неинвазивен и ефтин дијагностички пристап за митохондријалните нарушувања. Овие нарушувања можат да бидат тестирани со испитување на концентрацијата на органските киселини во урината и нивоите на карнитин и аминијак во крвта (Rosignol & Bradstreet, 2008).

МОЖЕН ТРЕТМАН НА МТД КАЈ АУТИЗМОТ

Третманот на оксидативниот стрес со антиоксиданти и други хранителни додатоци може да ја подобри МТД кај некои лица со аутизам. Кај некои студии на животни ацетил-Л-карнитин ја обновува митохондријалната функција и мускулната активност (Hagen et al., 1998). Давање на коензим Q10 кај стаорци ги покачува концентрациите на митохондриите, го продолжува времето на преживување и покажува ефекти на заштита на нервното ткиво (Matthews et. al., 1998). Кај студиите на луѓето, коензим Q10 ги подобрува симптомите на пациентите со митохондријално заболување. На пример, кај два пациенти со митохондријална енцефаломиопатија, давање на коензим Q10 водело до клинички подобрувања што биле измерени со ЕЕГ и стандардизирани психолошки тестови. По овој третман се намалиле и лактатите и пируватите (Ihara et al., 1989). Тиаминот, рибофлавинот и пиридоксинот, исто така можат да ја подобрат митохондријалната функција (Lombard, 1998). Екстракт на гинкгобилоба го намалува оксидативниот стрес во митохондриите. Третманот со антиоксиданти го намалува оксидативниот стрес и може да ги подобри митохондријалната функција и производството на енергија. Третманот со антиоксиданти кај децата со аутизам ги зголемува концентрациите на редуциран глутатион во серумот и ги подобрува симп-

томите (James et al., 2004). Кога ќе се идентификува МтД, третманот со овие нутрициски додатоци води до подобрување на митохондријалната функција и намалување на негативните симптоми.

Табела 3. Третман на митохондријална дисфункција кај аутизам

- Ацетил-Л-карнитин,
- Коензим Q10,
- Тиамин, рибофлавин и пиридоксин,
- Гинкгобилоба,
- Глутатион.

ЗАКЛУЧОК

Класичните митохондријални заболувања зафаќаат мал број на индивидуи и се јавуваат заради генетски аномалии и дефицити во митохондријалниот респираторен синџир. МтД е состојба која нема класични симптоми на митохондријално заболување и е поврзана со постоење на ненормални биомаркери. Различни средински токсини можат да ја нарушат структурата и функцијата на митохондриите кај овие лица и тие токсини треба да се испитаат кај децата со аутизам. МтД може да придонесе за појава на многу симптоми и коморбидни состојби вклучувајќи ги овде следните: когнитивни оштетувања, дефицити во говорот, ненормален енергетски метаболизам, хронични гастроинтестинални проблеми, неправилности во оксидацијата на масните киселини и зголемен оксидативен стрес. МтД може да се дијагностицира со одредени биомаркери и потенцијално може да се лекува. Затоа, индивидуите со аутизам треба да се испитуваат во оваа насока.

(Рецензент: *проф. д-р Ристџо Љаичев*)

ЛИТЕРАТУРА

- Chauhan, A., Chauhan, V., Brown, W. T., Cohen, I., 2004, Oxidative stress in autism: increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin – the antioxidant proteins. *Life Sci*, 75: 2539-259.
- Chugani, D. C., Sundram, B. S., Behen, M., Lee, M. L. Moore, G. J., 1999, Evidence of altered energy metabolism in autistic children. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 23: 635-641.
- Filipek, P. A., Juranek, J., Smith, M., Mays, L. Z., Ramos, E. R., Bocian, M., Masser-Frye D., Laulhere, T. M., Modahl, C., Spence, M. A., Gargus, J.J., 2003, Mitochondrial dysfunction in autistic patients with 15q inverted duplication. *Ann Neurol*, 53: 801-804.
- Filipek, P. A., Juranek, J., Nguyen, M. T., Cummings, C., Cargus, J. J., 2004, Relative carnitine deficiency in autism. *J Autism Dev Disord*, 34: 615-623.
- Folstein, S. E., & Rosen-Sheidley, B., 2001, Genetics of autism: Complex etiology for a heterogeneous disorder. *Nature Reviews/Genetics*, 2, 943-955.
- Hagen, T. M., Ingersoll, R. T., Wehr, C. M., Lykkesfeldt, J., Vinarsky, V., Bartholomew, J. C., Song, M. H., Ames, B. N., 1998, Acetyl-L-carnitine fed to old rats partially restores mitochondrial function and ambulatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95: 9562-9566.
- Ihara, Y., Namba, R., Kuroda, S., Sato, T., Shirabe, T., 1989, Mitochondrial encephalomyopathy (MELAS): pathological study and succesful therapy with coenzyme Q10 and idebenone. *J Neurol Sci*, 90: 263-271.
- Infante, J. P., Huszagh, V. A., 2000, Secondary carnitine deficiency and impaired docosahexanoic (22:6n-3) acid synthesis: a common denominator in the pathophysiology of diseases of oxidative phosphorylation and beta-oxidation. *FEBS lett.*, 468: 1-5.
- James, S. J., Cutler, P., Melnyk, S., Jernigan, S., Janak, L., Gaylor, D. W., Neubrandner, J. A., 2004, Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. *Am J Clin Nutr*, 80: 1611-1617.
- Kern, K. J., and Jones, M. A., 2006, Evidence of toxicity, oxidative stress, and neuronal insult in autism, *Journal of Toxicology and Environmental Health*, part B, 9: 485-499.
- Kosenko, E., Kaminsky, Y., Grau, E., Minana, M. D., Marcaida, G., Grisolia, S., Felipo, V., 1994, Brain ATP depletion induced by acute ammonia intoxication in rats is mediated by activation of the NMDA receptor and Na⁺, K⁺-ATPase. *J Neurochem*, 63: 2172-2178.

- Lombard, J., 1998, Autism: a mitochondrial disorder ? *Medical Hypothesis*, 50, 497-500.
- Matthews, R. T., Yang, L., Browne, S., Baik, M., Beal, M. F., 1998, Coenzyme Q10 administration increases brain mitochondrial concentrations and exerts neuro-protective effects. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95: 8892-8897.
- Minshew, N. J., Goldstein, G., Dombrowski, S. M., Panchalingam, K., Pettegrew, J. W., 1993, A preliminary ³¹P MRS study of autism: evidence for undersynthesis and increased degradation of brain membranes. *Biol Psychiatry*, 33: 762-773.
- Nissenkorn, A., Zeharia, A., Lev, D., Fatal-Valevski, A., Barash, V., Gutman, A., Harel, S., Lerman-Sagie, T., 1999, Multiple presentations of mitochondrial disorders. *Arch Dis Child*, 81: 209-214.
- Oliveira, G., Diogo, L., Grazina, M., Garcia, P., Ataide, A., Marques, C., Miguel, T., Borges, L., Vicente, A. M., Oliveira, C. L., 2005, Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a population based study. *Dev Med Child Neurol*, 47: 185-189.
- Poling, J. S., Frye, R. E., Shoffner, J., Zimmerman, A. W., 2006, Developmental regression and mitochondrial dysfunction in a child with autism. *J Child Neurol*, 21: 170-172.
- Pons, R., Andreu, A. L., Checcarelli, N., Vila, M. R., Engelstad, K., Sue, C. M., Shungu, D., Haggerty, R., de Vivo, D. C., & DiMauro, S., 2004, Mitochondrial DNA abnormalities and autistic spectrum disorders. *Journal of Pediatrics*, 144, 81-85.
- Rossignol, D. A., Bradstreet, J.J., 2008, Evidence of mitochondrial dysfunction in autism and implications for treatment. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology*, 4 (2): 208-217.
- Sitrone, C., Duckles, S. P., Krause, D. N., Procaccio, V., 2005, Estrogen increases mitochondrial efficiency and reduces oxidative stress in cerebral blood vessels. *Mol Pharmacol*, 68: 959-965.
- Трајковски, В., 1999, Значењето на митохондријалните заболувања во дефектологијата. *Дефектологишка теорија и практика*. Скопје, 3-4: 31-37.
- Трајковски, В., 2007, Физиолошки нарушувања кај аутизмот. *Годишен зборник на Филозофски факултет*. Скопје, 60: 651-670.
- Yorbik, O., Sayal, A., Akay, C., Akbiyk D. I., Sohmen, T., 2002, Investigation of antioxidant enzymes in children with autistic disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 67: 341-343.

Vladimir TRAJKOVSKI

AUTISM AND MITOCHONDRIAL DISFUNCTION**Abstract**

Autistic disorder can be associated with mitochondrial dysfunction (MtD). In many cases of autism, there is evidence of mitochondrial dysfunction without the classic features associated with mitochondrial disease. However, routine metabolic screening and mitochondrial functional studies required for the diagnosis of mitochondrial disease are rarely performed for patients with autism, and the hypothesis of an etiological link between autism and mitochondrial dysfunction has therefore not been properly assessed. MtD appears to be more common in autism and presents with less severe signs and symptoms. Exposure to environmental toxins is the likely etiology for MtD in autism. MtD dysfunction contributes to a number of language deficits, abnormal energy metabolism, chronic gastrointestinal problems, abnormalities in fatty acid oxidation, and increased oxidative stress. MtD and oxidative stress may also explain the high male to female ratio found in autism due to increased male vulnerability to these dysfunctions. Nutritional supplementation to decrease oxidative stress along with factors to improve reduced glutathione, as well as hyperbaric oxygen therapy represent supported and rationale approaches. There is a need for reliable laboratory markers to detect abnormalities of mitochondrial function, which will then facilitate further clinical investigations in this subgroup of children with autism.

Keywords: AUTISM, MITOCHONDRIA, MITOCHONDRIAL DISFUNCTION, OXIDATIVE STRESS.