



## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

С. В. Бизюкевич

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

*Актуальность.* В детской психиатрии остро стоит задача выявления значимых факторов, способствующих развитию расстройств аутистического спектра (РАС).

*Цель исследования.* Выявить сочетания генетических и перинатальных факторов риска расстройств аутистического спектра у детей.

*Материал и методы.* Обследованы 102 ребенка с РАС и 85 здоровых детей в возрасте от 2 до 10 лет. Проведен анализ перинатальных факторов риска РАС. Для определения полиморфных вариантов генов фолатного цикла использовалась геномная ДНК, выделенная из цельной крови. Определение полиморфизмов генов выполнялось методом ПЦР в реальном времени.

*Результаты.* Путем построения математической модели и ROC-анализа определены значимые сочетания генетических и перинатальных факторов, ассоциированных с риском РАС: MTRR A66G (AG; G/G), MTHFR C677T (T/T), угроза прерывания и «гипоксия».

*Выводы.* Полученная математическая модель – адекватна и отражает значимые сочетания факторов риска РАС.

**Ключевые слова:** перинатальные факторы, полиморфизм генов, фолаты, расстройства аутистического спектра.

*Для цитирования:* Бизюкевич, С. В. Генетические и перинатальные факторы риска расстройств аутистического спектра / С. В. Бизюкевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 3. С. 306-310. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-3-306-310>.

### Введение

Современные научные исследования доказывают мультифакторную природу в развитии РАС, объясняющую сложные взаимодействия между генетическими факторами и воздействием факторов окружающей среды [1].

Среди генетических факторов существенный вклад в развитие расстройств аутистического спектра вносят полиморфизмы генов фолатного цикла [2, 3, 4]. Важными средовыми факторами, участвующими в этиопатогенезе РАС, исследователями названы пре- и перинатальные осложнения [5, 6, 7].

Группой исследователей из Египта университета Ain Shams полиморфизм гена MTHFR C677T был определен как генетический фактор риска развития РАС, а аллель гена MTHFR A1298C играет роль дополнительного отягощающего фактора [2]. В исследованиях ученых из Саудовской Аравии и Египта полиморфизмы гена MTHFR C677T и A1298C также определены как факторы риска развития РАС [3, 4]. Однако имеются и противоречивые исследования, в которых не найдено доказательств влияния полиморфизма генов фолатного цикла на риск развития РАС в Южной провинции Хань [8] в отличие от Северной провинции [9].

Среди перинатальных факторов риска учеными выделены фетоплацентарная недостаточность, преэклампсия, многоводие, маловодие, обвитие пуповиной, длительный безводный период, перенесенная беременность, угроза прерывания и гипоксия [10, 11, 12].

В то же время предметом дискуссии стало выявление комбинации факторов, ассоциированных с риском расстройств аутистического спектра. Имеются единичные зарубежные ис-

следования, в которых изучается сочетанное влияние перинатальных и генетических факторов на риск развития РАС [13].

В Республике Беларусь не найдено исследований, посвященных изучению сочетанного влияния перинатальных и генетических факторов на риск РАС, что и определило цель настоящего исследования.

**Цель исследования** – выявить сочетания генетических и перинатальных факторов риска расстройств аутистического спектра у детей.

### Материал и методы

Исследование проводилось на базе детского отделения учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический центр «Психиатрия-наркология». В исследование были включены 187 детей обоего пола в возрасте от 2 до 10 лет.

В основную группу были включены 102 пациента, у которых в соответствии с исследовательскими диагностическими критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра выставлен диагноз «расстройство аутистического спектра» (F84). Контрольную группу составили 85 психически здоровых ребенка, не имеющих симптомов психических расстройств, согласно диагностическим критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Выборка формировалась методом направленного отбора в соответствии со следующими критериями: письменное информированное согласие родителя или законного представителя пациента на участие в исследовании, наличие диагноза «расстройство аутистического спектра» (F84) в соответствии с исследовательскими диагностическими критериями Международной

классификации болезней 10-го пересмотра (для детей основной группы), женский, мужской пол, возраст 2-10 лет.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, сопутствующая острая и хроническая соматическая патология, врожденные пороки развития внутренних органов и дефекты физического развития: патология органов слуха (глухота), зрения (слепота).

Для анализа протекания перинатального периода была разработана карта обследования, включающая: анамнестические сведения о ребенке, особенности течения беременности и родов у матери, способ родоразрешения, неблагоприятные факторы, выявленные в ранний неонатальный период.

Для определения полиморфных вариантов генов: MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G, MTR A2756G использовалась геномная ДНК, выделенная из цельной крови набором «ДНК-экстран-1» («Синтол», Россия). Определение полиморфизма гена выполнялось методом ПЦР в реальном времени на приборе Rotor-Gene Q (Qiagen, Германия) с применением диагностического набора «SNP-ЭКСПРЕСС» («Синтол», Россия). Распределение изученных полиморфизмов находится в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга.

Полученные данные обработаны с использованием лицензионной версии программы STATISTICA 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США), лицензионный номер AXAR207F394425FA-Q, и программы «RStudio 1.1.183» (версия языка «R» – 3.4.3, пакеты: «ROCR», «boot»). Поскольку количественные признаки не соответствовали закону нормального распределения, при сравнении использовались непараметрические методы статистики. Данные приводились в виде медианы, 25 и 75% квартилей. Для оценки различий количественных признаков между независимыми группами применен U-критерий Манна-Уитни. При анализе категориальных данных использован точный двусторонний тест Фишера и  $\chi^2$  Пирсона. На основании полученных данных построено уравнение логистической регрессии с бинарным откликом и логит-функцией связи. Для оценки качества полученной модели проводился ROC-анализ и высчитывались показатели критериев R2 Макфаддена, Хосмера-Лемешоу, отношения правдоподобия, Вальда. Различия считались достоверными при значении  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В основную группу вошли 86 (84%) мальчиков и 16 (16%) девочек. Средний возраст мальчиков составил 5,0 [4,0-7,0] лет, девочек – 4,5 [4,0-7,0]. В контрольной группе было 48 мальчиков (56%) и 37 (44%) девочек. Средний возраст мальчиков – 6,0 [4,0-7,5] лет, девочек – 5,0 [3,0-7,0] лет ( $p > 0,05$ ).

При изучении возрастного состава исследуемых детей установлено, что основную и контрольную группы составили дети дошкольного и младшего школьного возраста. Сравнимые

группы детей статистически не различались по возрасту в целом, как среди мальчиков, так и среди девочек ( $p > 0,05$ ).

При сравнении распределения полиморфных вариантов генов фолатного цикла в основной и контрольной группах детей отмечается статистически значимое увеличение количества гомозиготных генотипов в группе детей с расстройствами аутистического спектра по сравнению с группой здоровых детей ( $p < 0,05$ ) (табл. 1) [14]. При анализе распределения аллелей генов фолатного цикла в основной и контрольной группах детей выявлены статистически значимые различия распределения мутантных аллелей генов фолатного цикла MTHFR C677T и MTRR A66G [14] (табл. 2).

**Таблица 1.** – Распределение полиморфных вариантов генов фолатного цикла в основной и контрольной группах

**Table 1.** – Distribution of polymorphic variants of folate cycle genes in the main and control groups

Лocus	Генотип	Основная группа (n=102) n (%)	Контрольная группа (n=85) n (%)	p
MTHFR C677T	CC	34 (33%)	43 (51%)	p<0,05
	CT	45 (44%)	35 (41%)	
	TT	23 (22,5%)	7 (8%)	
MTRR A66G	AA	22 (21,5%)	35 (41%)	p<0,05
	AG	50 (49%)	40 (47%)	
	GG	30 (29%)	10 (12%)	

**Таблица 2.** – Распределение аллелей генов фолатного цикла в основной и контрольной группах

**Table 2.** – Distribution of allele frequencies of folate cycle genes in the main and control groups

Лocus	Аллель	Основная группа (n=102) n (%)	Контрольная группа (n=85) n (%)	p
MTHFR C677T	C	113 (55,3%)	121 (71,1%)	p<0,05
	T	91 (44,6%)	49 (28,8%)	
MTRR A66G	A	94 (46%)	110 (64,7%)	p<0,05
	G	110 (53,9%)	60 (35,29%)	

При сравнении факторов, осложнивших протекание перинатального периода, в группе детей с РАС отмечалось статистически значимо больше случаев угрозы прерывания беременности у матерей, протекания беременности на фоне преэклампсии и фетоплацентарной недостаточности. В группе матерей, имеющих детей с РАС, угроза прерывания беременности отмечалась в I и II триместрах – в 75 и 25% случаев, соответственно. Женщины с угрозой прерывания беременности в большинстве случаев (29 чел., или 78% от общего количества женщин с угрозой

прерывания беременности в основной группе) получали терапию препаратами прогестеронового ряда до 18-20 недели беременности. У 8 женщин (22%) применялась комбинированная терапия  $\beta$ -адреноблокаторами, антагонистами кальциевых каналов и препаратами, содержащими ионы магния вплоть до 35-37 недели беременности. В постнатальном периоде у детей с РАС диагноз «гипоксия» статистически значимо чаще встречался в 69 случаях (68%) в сравнении с контрольной группой детей – в 15 случаях (18%) ( $\chi^2=46,847$ ,  $df=1$ ,  $p=0,00001$ ). Следует отметить, что в исследовании использовался собирательный термин «гипоксия», который включал состояния: хронической интранатальной гипоксии, которая была отмечена в большинстве случаев (53, 77%), острой интранатальной гипоксии – 10 случаев (14,4%) и гипоксии, возникшей после рождения ребенка – 6 случаев (8,6%). В таблице 3 представлено распределение факторов, осложнивших протекание перинатального периода.

**Таблица 3.** – Факторы, осложнившие протекание перинатального периода

**Table 3.** – Factors that complicated the course of the perinatal period

Факторы	Основная группа (n=102), n (%)	Контрольная группа (n=85), n (%)	P
Угроза прерывания	37 (36,2%)	11 (13%)	$p<0,05$
ФПН (фето-плацентарная недостаточность)	17 (16,6%)	5 (6%)	$p<0,05$
Преэклампсия	19 (18,6)	6 (7%)	$p<0,05$

С целью выявления комбинации генетических и перинатальных факторов, ассоциированных с РАС, был выполнен регрессионный анализ полученных данных. В модель логистической бинарной регрессии были включены следующие факторы: преэклампсия, ФПН, угроза прерывания, «гипоксия», гетерозиготные и гомозиготные по мутантному аллелю полиморфизмы генов: MTRR A66G, MTHFR C677T. Путем перебора лучшей комбинации факторов с наивысшим предсказательным потенциалом в составе модели статистически значимыми оказались следующие факторы: угроза прерывания беременности, «гипоксия», полиморфизмы гена MTRR A66G (A/G; G/G) и гомозиготный полиморфизм гена MTHFR C677T (T/T). Оценки коэффициентов окончательной модели приведены ниже, в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, оценки коэффициентов факторов статистически значимы (при пороговом значении  $p=0,05$ , хотя бы для одной градации фактора).

В ходе анализа рассчитано уравнение регрессии для оценки вероятности влияния генетических и перинатальных факторов на риск РАС, имеющее вид:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(k+1,7201 \cdot X_1 + 2,5422 \cdot X_2 + 0,8819 \cdot X_3 + 2,3733 \cdot X_4 + 1,3465 \cdot X_5)}}$$

где:

$p$  – вероятность риска РАС;  $e$  – основание натурального логарифма ( $e = 2,718$ );  $k$  – постоянная регрессионного уравнения ( $k=-2,4397$ );  $X_1$  – наличие фактора «угрозы прерывания»;  $X_2$  – наличие фактора «гипоксия»;  $X_3$  – наличие фактора «полиморфизм гена MTRR (A66G) A/G»;  $X_4$  – наличие фактора «полиморфизм гена MTRR (A66G) G/G»;  $X_5$  – наличие фактора «полиморфизм гена MTHFR (C677T) T/T»; При наличии любого фактора  $X$  принимается за 1.

С точки зрения математических допущений полученная модель адекватна, так как оценки коэффициентов статистически значимы; остаточный девианс модели равен 172,64 в то время как для нуль-модели он составляет 257,69 ( $R^2$  Макфаддена составляет 0,33); значение информационного критерия Акаике равно 186,64, для нуль-модели – 259,69. Критерии отношения правдоподобия и Вальда указывают на статистическую значимость модели в целом ( $p<0,001$ ), т. е. на то, что модель с данным набором факторов объясняет изменчивость зависимой переменной лучше, чем нуль-модель (модель без факторов). Критерий Хосмера-Лемешоу ( $\chi^2=7,4753$ ,  $df=8$ ,  $p=0,4863$ ).

Для оценки качества полученной модели был проведен ROC-анализ. На рисунке 1 построена ROC-кривая. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,86, что свидетельствует об адекватном качестве модели. В качестве порога отсеечения была выбрана вероятность  $p=0,5256$  (рис. 2).

### Выводы

В результате научного исследования с помощью построения математической модели и ROC-анализа определены значимые сочетания генетических и перинатальных факторов риска, ассоциированных РАС: MTRR A66G (AG; G/G),

**Таблица 4.** – Оценки коэффициентов регрессионной модели  
**Table 4.** – Estimates of the regression model coefficients

Коэффициент	Оценка	Ст. отклонение	Z-значение	P
(Intercept)	-2,4397	0,4836	-5,0452	0,000001
Угроза прерывания	1,7201	0,4799	3,5847	0,000001
«Гипоксия»	2,5422	0,422	6,0244	0,000001
MTRR (A66G) A/G	0,8819	0,446	1,9773	0,048
MTRR (A66G) G/G	2,3733	0,583	4,0706	0,000001
MTHFR (C677T) C/T	0,2174	0,4063	0,5351	0,593
MTHFR (C677T) T/T	1,3465	0,6187	2,1763	0,03



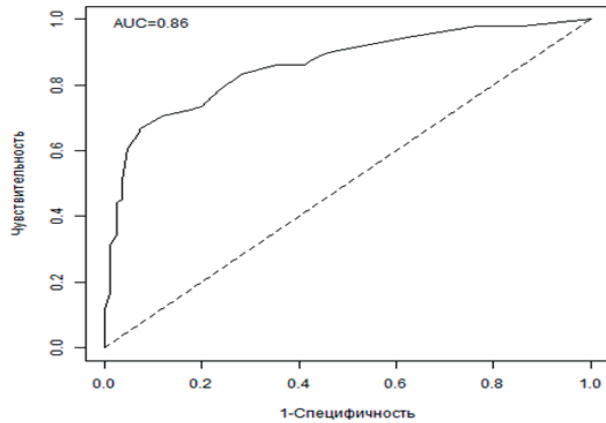


Рисунок 1. – ROC-кривая модели  
Figure 1. – ROC-curve of the model

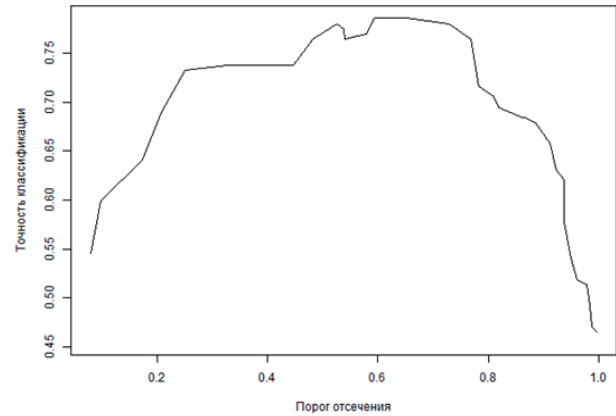


Рисунок 2. – Зависимость точности классификации от порога отсечения  
Figure 2. – Dependence of the classification accuracy on the cut-off threshold

МТНFR C677T (T/T), угроза прерывания и «гипоксия», что отражает современную концепцию

### Литература

1. Iakoucheva, L. M. Getting to the Cores of Autism / L. M. Iakoucheva, A. R. Muotri, J. Sebat // *J. Cell.* – 2019. – Vol. 178, № 6. – P. 1287-1298. – doi: 10.1016/j.cell.2019.07.037.
2. Study of the C677T and 1298AC polymorphic genotypes of MTHFR Gene in autism spectrum disorder / F. El-Baz [et al.] // *J. Electronic Physician.* – 2017. – Vol. 9, № 9. – P. 5287-5293. – doi: 10.19082/5287.
3. Arab, A. H. Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants confer potential vulnerability to autism spectrum disorder in a Saudi community / A. H. Arab, N. A. Elhawary // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2019. – Vol. 15. – P. 3569-3581. – doi: 10.2147/NDT.S230348.
4. Study of C677T variant of methylenetetrahydrofolate reductase gene in autistic spectrum disorder Egyptian children / S. Ismail [et al.] // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr Genet.* – 2019. – Vol. 180, № 5. – P. 305-309. – doi: 10.1002/ajmg.b.32729.
5. Взаимосвязь развития расстройств аутистического спектра с перинатальной патологией / Е. Н. Примышева [и др.] // *Таврический журнал психиатрии.* – 2017. – Т. 21, № 4 (81). – С. 50-56.
6. Perinatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorder in Jamaican Children / S. Saroukhani [et al.] // *Journal of Autism and Developmental Disorders.* – 2019. – Vol. 50, № 9. – P. 3341-3357. – doi: 10.1007/s10803-019-04229-0.
7. Prenatal and perinatal risk factors and the clinical implications on autism spectrum disorder / Yi-Ling Chien [et al.] // *Autism.* – 2019. – Vol. 23, № 3. – P. 783-791. – doi: 10.1177/1362361318772813.
8. Association Between MTHFR C677T Polymorphism and Susceptibility to Autism Spectrum Disorders: A Meta-Analysis in Chinese Han Population / Chen-Xi Li [et al.] // *J. Front. Pediatr.* – 2021. – № 9. – P. 598805. – doi: 10.3389/fped.2021.598805.
9. Association Study of Polymorphisms in Genes Relevant to Vitamin B12 and Folate Metabolism with Childhood Autism Spectrum Disorder in a Han Chinese Population / Z. Zhang [et al.] // *J. Med. Sci. Monit.* – 2018. – Vol. 24. – P. 370-376. – doi: 10.12659/msm.905567.

о мультифакторных патогенетических механизмах развития РАС.

10. Mild prenatal hypoxia-ischemia leads to social deficits and central and peripheral inflammation in exposed offspring / D. J. O'Driscoll [et al.] // *Brain, Behavior and Immunity.* – 2018. – Vol. 69. – P. 418-427. – doi: 10.1016/j.bbi.2018.01.001.
11. Impaired gas exchange at birth and risk of intellectual disability and autism: A Meta-analysis / A. Modabbernia [et al.] // *Journal of Autism and Developmental Disorders.* – 2016. – Vol. 46, № 5. – P. 1847-1859. – doi: 10.1007/s10803-016-2717-5.
12. Preeclampsia, placental insufficiency, and autism spectrum disorder or developmental delay / C. K. Walker [et al.] // *JAMA Pediatrics.* – 2015. – Vol. 169, № 2. – P. 154-162. – doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.2645.
13. Environment Wide Association Study of Prenatal and Perinatal Factors Associated with Autistic Traits: A Population Based Study / M. Amiri [et al.] // *Autism Research.* – 2020. – Vol. 13, № 9. – P. 1582-1600. – doi: 10.1002/aur.2372.
14. Бизюкевич, С. В. Сравнительная характеристика распределения аллелей и полиморфизмов генов фолатного цикла у детей с расстройствами аутистического спектра и здоровых детей г. Гродно и Гродненской области / С. В. Бизюкевич, В. А. Карпюк // *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 106-111.

### References

1. Iakoucheva LM, Muotri AR, Sebat J. Getting to the Cores of Autism. *J Cell.* 2019;178(6):1287-1298. doi: 10.1016/j.cell.2019.07.037.
2. El-Baz F, El-Aal MA, Kamal TM, Sadek AA, Othman AA. Study of the C677T and 1298AC polymorphic genotypes of MTHFR Gene in autism spectrum disorder. *J Electronic Physician.* 2017;9(9):5287-5293. doi: 10.19082/5287.
3. Arab AH, Elhawary NA. Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants confer potential vulnerability to autism spectrum disorder in a Saudi community. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:3569-3581. doi: 10.2147/NDT.S230348.
4. Ismail S, Senna AA, Behiry EG, Ashaat EA, Zaki MS, Ashaat NA, Salah DM. Study of C677T variant of methylenetetrahydrofolate reductase gene in autistic

- spectrum disorder Egyptian children. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2019;180(5):305-309. doi: 10.1002/ajmg.b.32729.
5. Primysheva EN, Olshevskaja NS, Shurygina DA, Plisko EF, Fazylova FR, Kazaheczjan LA. Vzaimosvjaz razvitiya rasstrojstv autisticheskogo spektra s perinatalnoj patologiej [The relationship between the development of autism spectrum disorders and perinatal pathology]. *Tavrisheskij zhurnal psihiatrii* [The Tauride Journal of Psychiatry]. 2017;21:4(81):50-56. (Russian).
  6. Saroukhani S, Maureen S-V, Lee M, Bach A, Bressler J, Hessabi M, Grove ML, Sydonnie S-P, Loveland KA, Rahbar MH. Perinatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorder in Jamaican Children. *Journal of Autism and Developmental Disorders.* 2019;50(9):3341-3357. doi: 10.1007/s10803-019-04229-0.
  7. Chien Yi-L, Chou M-C, Chou W-J, Wu Yu-Yu, Tsai W-C, Chiu Y-N, Gau SS-F. Prenatal and perinatal risk factors and the clinical implications on autism spectrum disorder. *Autism.* 2019;23(3):783-791. doi: 10.1177/1362361318772813.
  8. Li Chen-Xi, Liu Yiguang, CheYue-Ping, Ou Jian-Lin, Ruan Wen-Cong, Yu Yong-Lin, Li Hai-Feng. Association between MTHFR C677T Polymorphism and Susceptibility to Autism Spectrum Disorders: A Meta-Analysis in Chinese Han Population. *J Front Pediatr.* 2021;9:598805. doi: 10.3389/fped.2021.598805.
  9. Zhang Z, Yu L, Li S, Liu J. Association Study of Polymorphisms in Genes Relevant to Vitamin B12 and Folate Metabolism with Childhood Autism Spectrum Disorder in a Han Chinese Population. *J Med Sci Monit.* 2018;24:370-376. doi: 10.12659/msm.905567.
  10. O'Driscoll DJ, Felice VD, Kenny LC, Boylan DG, O'Keefe GW. Mild prenatal hypoxia-ischemia leads to social deficits and central and peripheral inflammation in exposed offspring. *Brain, Behavior and Immunity.* 2018;69:418-427. doi: 10.1016/j.bbi.2018.01.001.
  11. Modabbernia A, Mollon J, Boffetta P, Reichenberg A. Impaired gas exchange at birth and risk of intellectual disability and autism: A Meta-analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders.* 2016;46(5):1847-1859. doi: 10.1007/s10803-016-2717-5.
  12. Walker CK, Krakowiak P, Baker A, Hansen RL, Ozonoff O, Picciotto IH. Preeclampsia, placental insufficiency, and autism spectrum disorder or developmental delay. *JAMA Pediatrics.* 2015;169(2):154. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.2645.
  13. Amiri M, Lamballais S, Geenjaar E, Blanken LME, El Marroun H, Tiemeier H, White T. Environment Wide Association Study of Prenatal and Perinatal Factors Associated with Autistic Traits: A Population Based Study. *Autism Research.* 2020;13(9):1582-1600. doi: 10.1002/aur.2372.
  14. Biziukevich SV, Karpiuk VA. Sravnitel'naja karakteristika raspredelenija allelej i polimorfizmov genov folatnogo cikla u detej s rasstrojstvami autisticheskogo spektra i zdorovyh detej g. Grodno i Grodnenskoj oblasti [Comparative characteristics of the distribution of alleles and polymorphisms of the folate cycle genes in children with autism spectrum disorders and healthy children in Grodno and the Grodno region]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Bulletin of the Vitebsk State Medical University]. 2020;19(3):106-111. (Russian).

## GENETIC AND PERINATAL RISK FACTORS FOR AUTISM SPECTRUM DISORDERS

**S. V. Biziukevich**

*Grodno State Medical University, Grodno, Belarus*

*Topicality. In child psychiatry, there is an urgent task to identify significant factors that contribute to the development of autism spectrum disorders (ASD).*

*Aim. To identify combinations of genetic and perinatal risk factors of autism spectrum disorders in children.*

*Material and methods. We examined 102 children with ASD and 85 healthy children aged 2 to 10 years. The analysis of perinatal risk factors for the development of ASD was carried out. To determine the polymorphic variants of the folate cycle genes, genomic DNA isolated from whole blood was used. The determination of gene polymorphisms was performed by real-time PCR.*

*Results. By constructing a mathematical model and ROC analysis, significant combinations of genetic and perinatal factors associated with the risk of ASD were identified: MTRR A66G (AG; G/G), MTHFR C677T (T/T), threat of interruption and «hypoxia».*

*Conclusions. The obtained mathematical model is adequate and reflects significant combinations of risk factors for ASD.*

**Keywords:** perinatal factors, gene polymorphism, folate, autism spectrum disorders.

**For citation:** Biziukevich SV. Genetic and perinatal risk factors for autism spectrum disorders. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2021;19(3):306-310. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-3-306-310>.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The author declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Сведения об авторе:**

Бизиukeвич Светлана Викторовна / Biziukevich Svetlana, e-mail: [psychiatr@grsmu.by](mailto:psychiatr@grsmu.by), ORCID: 0000-0001-5117-6741

*Поступила / Received:* 11.02.2021

*Принята к публикации / Accepted for publication:* 20.05.2021