

Формирование когнитивных процессов у детей с аутизмом. Часть I. Эпигенетические механизмы

О.С. Глотов¹⁻³, А.Н. Чернов^{2, 4}, П.А. Сучко⁵, Ю.А. Эйсмонт¹, Л.А. Майорова^{3, 6}

¹ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Государственный институт русского языка им. А.С. Пушкина», Москва, Россия;

⁴ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», Санкт-Петербург, Россия;

⁶ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» РАН, Москва, Россия

Formation of cognitive processes in children with autism. Part I. Epigenetic mechanisms

O.S. Glotov¹⁻³, A.N. Chernov^{2, 4}, P.A. Suchko⁵, Yu.A. Eismont¹, L.A. Mayorova^{3, 6}

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia;

²Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia;

³Pushkin State Russian Language Institute, Moscow, Russia;

⁴Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

⁵St. Petersburg State Technological Institute (Technical University), Saint Petersburg, Russia;

⁶Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Moscow, Russia

Аутизм и расстройства аутистического спектра — нервно-психические заболевания, которые начинают проявляться у детей в возрасте до 3 лет. За последнее десятилетие число детей с расстройствами аутистического спектра увеличилось в 10 раз и продолжает расти, составляя 1–2% населения планеты. В настоящее время диагностика расстройств аутистического спектра основывается только на клинических и поведенческих тестах, а биологические и генетические маркеры, которые могли бы способствовать раннему выявлению этого расстройства, отсутствуют. В обзоре на основе анализа современных данных литературы об эпигенетических механизмах, ассоциированных с аутизмом, рассматриваются влияние профиля метилирования ДНК на формирование когнитивных нарушений и возможность использования статуса метилирования генов в качестве диагностических биомаркеров у детей с расстройствами аутистического спектра. Анализ данных литературы свидетельствует, что в основе нарушений внимания, скорости обработки информации, рабочей памяти, обучения лежат генетические и эпигенетические (метилирование) изменения экспрессии многих генов: *BDNF*, *CAPS2*, *CNTNAP2*, *GABRB3*, *FMR1*, *FOXP1*, *GTF2I*, *HSD11B2*, *MECP2*, *NF2*, *NGF*, *NR3C1*, *OXTR*, *PAK2*, *RELN*, *SLC6A4*, *UBE3A* и др. Большинство из этих генов подвергается гиперметилированию, уменьшая экспрессию их белков, что нарушает развитие и формирование нервной системы при аутизме. Напротив, другие гены, ассоциированные с метилированием и окислительным стрессом, гипометилированы при расстройствах аутистического спектра. Оценка уровня экспрессии и статуса метилирования этих генов может служить генетическими и эпигенетическими биомаркерами для дифференциальной и диагностики клинических симптомов, тяжести расстройства аутистического спектра, а также способствовать разработке новых методов лечения и реабилитационных процедур.

Ключевые слова: дети, расстройства аутистического спектра, профиль метилирования, генетические ассоциации, реабилитация, тактильный контакт.

Для цитирования: Глотов О.С., Чернов А.Н., Сучко П.А., Эйсмонт Ю.А., Майорова Л.А. Формирование когнитивных процессов у детей с аутизмом. Часть I. Эпигенетические механизмы. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(1): 34–44. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-34-44

Autism and autism spectrum disorders are neuropsychiatric diseases that begin to appear in children under 3 years. Over the past decade, the number of children with autism spectrum disorders has increased more than 10-fold and continues to grow, accounting for 1–2% of the world's population. Currently, the diagnosis of autism spectrum disorders is based only on clinical and behavioral tests, and there are no biological and genetic markers that could contribute to the early detection of this disorder. The review, based on the analysis of modern literature data about epigenetic mechanisms which associated with autism, examines the influence of the DNA methylation profile in the formation of cognitive impairment and the possibility of using genes and their methylation status as diagnostic biomarkers in children with autism spectrum disorders. Literature data analysis shows that disorders of attention, speed of information processing, working memory, learning are based on genetic and epigenetic (methylation) changes in the expression of many genes: *BDNF*, *CAPS2*, *CNTNAP2*, *GABRB3*, *FMR1*, *FOXP1*, *GTF2I*, *HSD11B2*, *MECP2*, *NF2*, *NGF*, *NR3C1*, *OXTR*, *PAK2*, *RELN*, *SLC6A4*, *UBE3A*, etc. Most of these genes undergo hypermethylation, reducing the expression of its proteins, which impairs the development and formation of the nervous system in autism. In contrast, other genes are associated with methylation and oxidative stress are hypomethylated in autism spectrum disorders. Assessing the expression levels and methylation status of these genes can serve as genetic and epigenetic biomarkers for the differentiation and diagnosis of clinical symptoms, autism spectrum disorders severity, and facilitate the development of new treatments and rehabilitation procedures.

Key words: children, autism spectrum disorders, symptoms, etiological factors, methylation profile, genetic associations, rehabilitation, tactile contact.

For citation: Glotov O.S., Chernov A.N., Suchko P.A., Eismont Yu.A., Mayorova L.A. Formation of cognitive processes in children with autism. Part I. Epigenetic mechanisms. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(1): 34–44 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-34-44

Расстройства аутистического спектра — нервно-психические заболевания, характеризующиеся развитием дефицита речевых навыков, повторяющимся поведением и когнитивными нарушениями, которые начинают проявляться у детей в возрасте до 3 лет [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, за последние 10 лет число новых случаев расстройств аутистического спектра увеличилось в 10 раз и продолжает расти на 11–17% в год. В настоящее время диагноз расстройства аутистического спектра ставится у 1 из 100 детей при соотношении мальчиков и девочек 4,2:1, причем наибольшая распространенность (1 из 54 детей) аутизма отмечена в США [2, 3].

В настоящее время диагностика расстройств аутистического спектра основывается только на клинических и поведенческих тестах, а биологические и генетические маркеры, которые могли бы способствовать раннему выявлению этого расстройства, отсутствуют [4].

Цель работы — на основе анализа современных данных литературы об эпигенетических механизмах, ассоциированных с аутизмом, оценить влияние профиля метилирования ДНК в формировании когнитивных расстройств и возможность использования генов и статуса их метилирования в качестве диагностических биомаркеров у детей с расстройствами аутистического спектра.

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Готов Олег Сергеевич — д.б.н., зав. отделом вирусологических и молекулярно-генетических методов диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства; ст. науч. сотр. отдела геномной медицины Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта; вед. науч. сотр. лаборатории исследований тактильной коммуникации департамента научной деятельности Государственного института русского языка им. А.С. Пушкина, ORCID: 0000-0002-0091-2224

199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

Чернов Александр Николаевич — к.б.н., ст. науч. сотр. отдела общей патологии и патофизиологии Института экспериментальной медицины; науч. сотр. отдела геномной медицины Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, ORCID: 0000-0003-2464-7370.
e-mail: al.chernov@mail.ru

197376 Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12

Сучко Павел Александрович — студент IV курса кафедры молекулярной биотехнологии Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета)

190013 Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 24–26/49 литера А

Эйсмонт Юрий Александрович — к.б.н., ст. науч. сотр. научно-исследовательского отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, ORCID: 0000-0002-4828-8053

197022 Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 9

Майорова Лариса Алексеевна — к.м.н., ст. науч. сотр. зав. лабораторией физиологии сенсорных систем Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, ст. науч. сотр. Государственного института русского языка им. А.С. Пушкина, ORCID: 0000-0001-5112-7878

117485 Москва, ул. Бутлерова, д. 5А

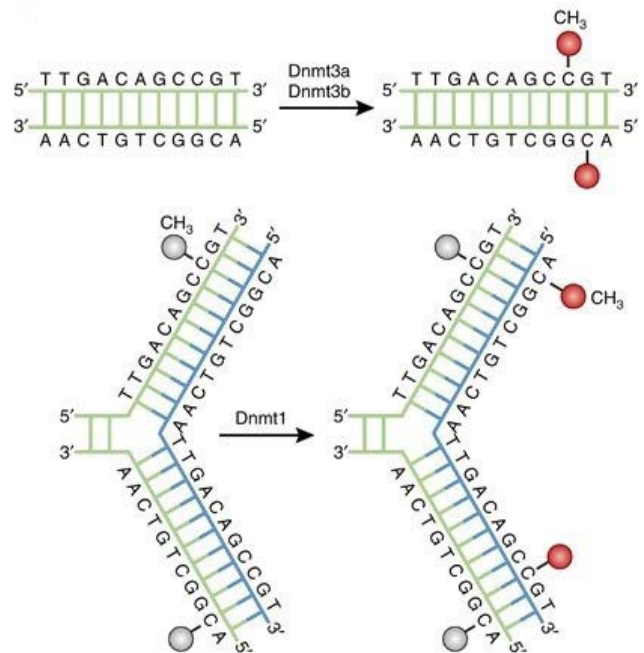


Рисунок. Схема метилирования ДНК с помощью ДНК-метилтрансфераз Dnmt1, Dnmt3a, Dnmt3b.

Figure. Scheme of DNA methylation using DNA methyltransferases Dnmt1, Dnmt3a, Dnmt3b.

Эпигенетические факторы и метилирование

К эпигенетическим механизмам, способным изменять функцию генов без изменения нуклеотидных последовательностей, относятся метилирование ДНК, модификация хвостов гистонов и активность некодирующих РНК [5]. Метилирование представляет процесс переноса метильных (CH_3^-) групп ферментами метилтрансферазами на нуклеотиды (цитозины, гуанины) ДНК, что обычно приводит к снижению экспрессии метилированных генов (см. рисунок). Метилирование начинается во время беременности и продолжается на протяжении всей жизни.

Методы определения статуса метилирования ДНК

В настоящее время для анализа статуса метилирования ДНК используются несколько молекулярных методов. Наиболее распространены бисульфитная обработка и бисульфитное секвенирование, позволяющие определять положения метилирования исследуемых генов и общего содержания 5-метилцитозина [6]. Воздействие бисульфита натрия на геномную ДНК вызывает дезаминирование неметилированного цитозина (С) и превращает его в урацил (U), в то время как метилированный цитозин остается незатронутым. Урацил окончательно превращается в тимин (Т) в результате полимеразной цепной реакции (ПЦР), с помощью которой оценивают информацию о метилировании гена по его генетической последовательности [7]. В метил-специфической ПЦР заранее создаются два специфических промотора в соответствии с метилированными и немети-

рованными последовательностями и затем обрабатывают бисульфитом. Если целевая последовательность метилирована, в продуктах ПЦР будет увеличиваться 5-метилцитозин. Этот метод позволяет избежать процесса секвенирования [8].

Полногеномное бисульфитное секвенирование (WGBS) позволяет получить информацию о цитозине во всей ДНК, для чего геномную ДНК очищают и разделяют на фрагменты, концы которых восстанавливают, добавляя к 3'-концу адениновые основания и присоединяют метилированные адаптеры к фрагментам ДНК [9]. Для определения уровня 5-метилцитозина в ДНК был разработан метил-специфичный денатурирующий градиентный гель-электрофорез (MS-DGGE), в котором растворимость денатурирующего вещества увеличивается с температурой плавления сверху вниз [10]. Затем был разработан метил-специфичный анализ кривой плавления (MS-MCA) для определения положения 5-метилцитозина [11]. После обработки бисульфитом нити ДНК метят флуоресцентным красителем. Измеряя интенсивность флуоресценции при плавлении, получают кривую плавления нитей ДНК и определяют их температуру плавления путем оптической циклической обработки [12].

Кроме бисульфитного секвенирования, существуют и методы, основанные на использовании рестрикционных ферментов и олигонуклеотидных зондов. Например, комбинированный бисульфит-рестрикционный анализ (COBRA) используется для определения статуса 5-метилцитозина [6]. После обработки бисульфитом и ПЦР к образцу ДНК добавляют фермент рестрикции BstUI, который обнаруживает и разрезает метилированную последовательность 5'-CGCG-3' [6]. Продукты реакции затем анализируют электрофорезом для определения статуса 5-метилцитозина. Этот метод способен обеспечить точные результаты, но его использование ограничено вследствие зависимости от последовательности фермента рестрикции.

Для исследования метилирования ДНК также широко используются ферментные методы. Обычным подходом является геномное сканирование по рестрикционным ориентирам (RLGS) [13]. Образцы ДНК расщепляют ферментом рестрикции Not I, что приводит к выявлению метилированных сайтов. Затем последовательности метят ^{32}P -dCTP и ^{32}P -dGTP и расщепляют ферментом рестрикции нечувствительным к метилированию (EcoR V) [14]. После первоначального разделения продукт снова обрабатывают другим ферментом рестрикции нечувствительным к метилированию (Hinf I) путем проведения одномерного электрофореза и подвергают двумерному электрофорезу [15]. Это простой и экономически эффективный метод, но он не подходит для сложных образцов сложных генов.

Антитела IgG1 против 5-метилцитозина и белки цинковых пальцев (ZF) могут специфически связываться с сайтом метилирования и использоваться для разделения метилированной ДНК с помощью микрочипов (MBD-чип) или технологий секвенирования (MBDCap-seq/MmethylCap-seq) [7].

Эпигенетические механизмы метилирования в регуляции когнитивных функций

В последнее время появляются данные, свидетельствующие об участии метилирования ДНК в патогенезе расстройств аутистического спектра [16]. Как показали крупные исследования, проведенные на образцах крови, генетические варианты могут также влиять на уровни экспрессии генов через аллель-специфическое метилирование или локусы метилирования количественных признаков (mQTL) [17]. Установлена сильная корреляция между mQTL в образцах мозга и крови, что открывает возможность исследования эпигенетических механизмов в мозге путем изучения биомаркеров в крови.

При аутизме наблюдаются высокие уровни метилирования в генах, участвующих в регуляции иммунной системы, синаптической передаче нейронов, ремоделировании хроматина, сборке нуклеосом или модификации ДНК или гистонов [18]. При этом полноэкзомные исследования пациентов с аутизмом выявили патогенные варианты в генах, кодирующих метилтрансферазы DNMT3A и MECP2, которые нарушают метилирование за счет потери или усиления функции этих ферментов. У пациентов с расстройствами аутистического спектра метилирование генов наблюдается в различных тканях, таких как нервная ткань, плацента, кровь и слюна [19]. Это позволяет использовать уровни метилирования в периферических тканях в качестве показателя молекулярных изменений в нервной ткани мозга у пациентов с расстройствами аутистического спектра [20]. Недавно обнаружено, что уровни метилирования генов ниже у детей с тяжелым течением расстройств аутистического спектра по сравнению с уровнями у детей с легкой формой, т.е. степень гипометилирования ДНК коррелирует с тяжестью заболевания [21].

Для исследования метилирования ДНК используются три основных подхода: 1) оценка метилирования ДНК всего генома (метилом); 2) полноэкзомный анализ; 3) анализ генов-кандидатов [22]. Первый подход позволяет оценить среднее значение общего метилирования ДНК после количественного определения содержания метилцитозина (5-мC) в геноме. Исследования ассоциаций целого эпигенома (EWAS) оценивают уровни метилирования в определенных сайтах по всему геному, что позволяет выявить дифференциально метилированные позиции (DMP, сайты метилирования со статистически значимыми различиями по средним уровням метилирования между группами) и дифференциально метилированные области (DMR,

различия по среднему метилированию ДНК в геномных регионах) между образцами с патологией и контролем. Использование генов-кандидатов направлено на изучение уровней метилирования ДНК в ограниченном числе генов, которые имеют установленную ассоциацию с заболеванием. Эффекты метилирования некоторых генов при расстройствах аутистического спектра представлены в таблице.

Следует отметить, что метилирование генов у детей с расстройствами аутистического спектра также зависит от пола. Например, А. Stocco и соавт. [43] провели исследование по определению дифференциально метилированных генов в зависимости от пола в крови у 58 детей с расстройствами аутистического спектра в возрасте $4,35 \pm 1,79$ года. Авторы установили, что метилирование генов *MECP2*, *OXTR*, *HTR1A*, *RELN*, *EN2*, *BCL2* различаются у мальчиков и девочек с расстройствами аутистического спектра, причем метилирование генов *MECP2*, *HTR1A* и *OXTR* наблюдалось у девочек, а генов *EN2*, *BCL2* и *RELN* — у мальчиков.

Синдром ломкой хромосомы X — самая распространенная моногенная форма расстройств аутистического спектра, которой страдают 60% всех пациентов [44]. Причина синдрома ломкой хромосомы X связана с наличием более 200 повторов CGG в гене *FMR1*, кодирующем белок умственной отсталости хрупкой хромосомы X (FMRP). М. Jasoliya и соавт. [1] провели полнометилозное исследование у 57 детей (2–6 лет) с выявлением 850 тыс. сайтов CpG, охватывающих весь геном, для обнаружения дифференциально метилированных сайтов (DMS) и связанных с ними генов, участвующих в патогенезе расстройств аутистического спектра (23 пациента) и синдрома ломкой хромосомы X (23 пациента), и в контрольной группе ($n=11$) [1]. У пациентов с расстройствами аутистического спектра идентифицировано аллеля *FMR1* с более 200 повторами CGG, среди которых 52,2% ($n=12$) имели гиперметилированную полный патогенный вариант, тогда как 47,8% ($n=11$) — мозаичное метилирование с наличием как метилированных, так и неметилированных аллелей в 14 дифференциально метилированных областях (DMR). Эти же авторы обнаружили, что гены *PAK2* и *FANCD2* (белок D2 группы анемии Фанкони) дифференциально экспрессируются у пациентов с расстройствами аутистического спектра и лиц контрольной группы, экспрессия генов *DNMT3A*, *FOXP1* и *GTF2I* различалась у пациентов с синдромом ломкой хромосомы X и группы контроля, а генов *PAK2*, *RASSF9*, *ITIH1*, *ASH1L*, *SND1*, *AHNAK* и *MINK1* — у пациентов с расстройствами аутистического спектра и синдромами ломкой хромосомы X. Профиль метилирования всех этих генов значительно различался среди участников 3 групп. Профиль экспрессии РНК генов *ZNf587*, *NF2* и *C11orf31* соответствовал их статусу метилирования. Экспрессия мРНК *ZNf587* была выше ($p=0,027$;

$p=0,054$) у детей с расстройствами аутистического спектра ($n=16$) и синдромом ломкой хромосомы X ($n=16$) по сравнению с контролем ($n=8$), что согласуется со статусом гипометилирования *ZNf587* у детей с расстройствами аутистического спектра и синдромом ломкой хромосомы X относительно контроля. Экспрессия мРНК *NF2* ($p=0,045$; $p=0,012$) у детей с расстройствами аутистического спектра ($n=16$) была ниже, чем у детей контрольной группы ($n=8$) и детей с синдромом ломкой хромосомы X ($n=16$), что также согласуется со статусом гиперметилирования внутри гена. Экспрессия мРНК *C11orf31* была выше ($p=0,04$; $p=0,02$) у лиц с синдромом ломкой X-хромосомы ($n=16$) по сравнению с контролем ($n=8$) и группой с расстройствами аутистического спектра ($n=16$), что подтверждает статус гипометилирования *C11orf31* у детей с синдромом ломкой хромосомы X по сравнению с расстройствами аутистического спектра и контролем. Исследователи также измерили с помощью иммуноферментного анализа уровень белка NF2 у детей с расстройствами аутистического спектра, синдромом ломкой хромосомы X и контрольной группы. Оказалось, что уровень белка NF2 при расстройствах аутистического спектра был ниже, чем у детей с синдромом ломкой хромосомы X ($p=0,055$) и в группе контроля ($p=0,036$), что согласуется с более низкими уровнями экспрессии мРНК и профилем гиперметилированной ДНК гена *NF2* [1].

S. Nardone и соавт. [45], используя 450 K BeadArray, провели полногеномное метилирование ядер нейронов лобной коры у 16 мужчин с расстройствами аутистического спектра и 15 мужчин контрольной группы. Авторы идентифицировали 58 DMR, из которых локусы генов *ABAT* (4-аминобутиратаминотрансфераза), *GABBR1*, микроРНК *Mir124–2*, *Mir124–1* ГАМКергической системы были гипометилированы, а локусы генов *MBP* (основной белок миелина), *LDB3* (LIM домен-связывающий белок 3) и днРНК *NEAT1* (транскрипт сборки ядерного параспекла 1) — гиперметилированы. Выбранные DMR были подтверждены с помощью целевого бисульфитного секвенирования. Сетевой анализ выявил группы (области) метилированных генов нейронов, ГАМКергической и иммунной систем, которые статистически значимо коррелируют с расстройствами аутистического спектра. Это исследование показывает, что изменения профиля метилирования ДНК генов *ABAT*, *GABBR1*, *Mir124–2*, *Mir124–1*, *MBP*, *LDB3*, *NEAT1* в кортикальных нейронах могут быть вовлечены в патогенез расстройств аутистического спектра. Поскольку ГАМКергические нейроны представляют собой интернейроны, осуществляющие первичную обработку информации в результате интеграции восприятия входов от возбуждающих и тормозных нейронов, то, возможно, изменение метилирования *GABBR1* влияет на экспрессию этого рецептора и, соответственно, вызывает дисбаланс в количестве возбуждающих и тормозных вхо-

Таблица. Эффекты метилирования генов, ассоциированных с развитием расстройств аутистического спектра (РАС)
 Table. Effects of methylation of genes associated with the development of autism spectrum disorders

Ген	Статус метилирования	Эффекты метилирования
<i>FOXP1</i> , транскрипционный фактор Forkhead box семейства	Гипометилирование	Гипометилирование <i>FOXP1</i> повышает экспрессию белка, усиливая возбудимость шипиковых нейронов полосатого тела, что приводит к умственной отсталости, задержке развития и речи [23]
<i>NF2</i> , моэзин-эзрин-радиксин-подобный (МЕРЛИН) белок	Гиперметилирование	Гиперметилирование <i>NF2</i> и снижение экспрессии мРНК и белка способствует снижению связности гиппокампа, а также структурным и синаптическим дефицитам в областях гиппокампа, наблюдаемым у детей с РАС [1]
<i>PAK2</i> , серин/треонин- протеинкиназа	Гиперметилирование	Дефекты морфогенеза позвоночника и изменение синаптической передачи [1]
<i>GABRB3</i> , субъединица $\beta 3$ рецептора γ -аминомасляной кислоты А3 типа	Промотор гипометилирован, интронная область гиперметилирована	Усиление экспрессии данного гена, что ассоциировано с улучшением эпизодической памяти, общего, подвижного и кристаллизованного познания, скорости обработки информации, регуляции возбуждающей и тормозящей передачи в нейронах мозга у подростков [24]
<i>SLC6A4</i> , белок 4 семейства переносчиков растворенных веществ 6 (серотонина)	Гиперметилирование в 7 из 10 сайтов CpG гена	Гиперметилирование <i>SLC6A4</i> наблюдается у глубоко недоношенных детей и ассоциировано со снижением количества серого вещества гиппокампа, с ухудшением социально-эмоциональной регуляции в возрасте 3 мес, менее устойчивым вниманием, более высокой социально-эмоциональной чувствительностью к стрессу у ребенка и пренатальным кортизоловым стрессом у матери [25]
<i>NR3C1</i> , белок 1 С группы 3-го подсемейства ядерных глюкокортикоидных рецепторов	Гиперметилирование области промотора 1F экзона	Метилирование <i>NR3C1</i> у младенцев (до 12 мес) при рождении способствует нарушению функционирования системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники в детском возрасте. Депрессия матери в III триместре беременности. Нарушение привыкания и способности младенца адаптироваться и акклиматизироваться к раздражителям окружающей среды [26]
<i>HSD11B2</i> , гидроксистероид-11- β -дегидрогеназа 2	Гиперметилирование	Метилирование <i>11β-HSD2</i> у младенцев (до 12 мес) при рождении способствует нарушению функционирования системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники в детском возрасте, а также связано с нарушением неврологических функций у младенцев [26]. Нарушение привыкания и способности младенца адаптироваться и акклиматизироваться к раздражителям окружающей среды. Ухудшение защитной функции глюкокортикоидного барьера и активности <i>11β-HSD2</i> , которая инактивирует кортизол. Гипометилирование ассоциировано с низкими показателями возбудимости нервной системы
<i>OXTR</i> , рецептор окситоцина	Гиперметилирование промотора	Гиперметилирование <i>OXTR</i> ассоциировано с усилением нейронного ответа в областях мозга, со снижением функциональной связи между этими областями, сетями контроля внимания, низкими показателями коэффициента интеллекта (IQ) и увеличением проблем социальной коммуникации [27]
<i>CAPS2</i> , кальцифозин 2	Гиперметилирование промоторов	Уровень метилирования <i>CAPS2</i> ассоциирован со снижением IQ у детей в возрасте 6 лет [28]
<i>BDNF</i> , мозг-производный нейротрофический фактор	Гиперметилирование промотора IV регуляторной области гена	Сильное увеличение массы тела матери во время беременности, поздний возраст матери на момент зачатия, кесарево сечение, осложнения беременности и стрессовые события, которые служат факторами риска, связанными с беременностью при РАС [29]
<i>NGF</i> , фактор роста нервов	Гиперметилирование	Гиперметилирование ассоциировано с умственной отсталостью в первые 2 года жизни у детей с РАС [30]
<i>NCAM1</i> , молекула адгезии нейронов 1-го типа	Гиперметилирование	Гиперметилирование ассоциировано с умственной отсталостью в первые 2 года жизни у детей с РАС [30]

Окончание таблицы

Ген	Статус метилирования	Эффекты метилирования
<i>CNTNAP2</i> , контактин-ассоциированный белок, подобный 2-му белку	Дифференциально метилированные области в экзонах и интронах гена	Аберрантное метилирование метилированных областей <i>CNTNAP2</i> способствует нарушению коммуникации и общения при аутизме [31]
<i>RELN</i> , белок рилин	Гипометилирование	Уровни метилирования гена <i>RELN</i> в периферической крови обратно коррелируют с тяжестью РАС. Гипометилирование <i>RELN</i> ассоциировано с тяжелой формой РАС [32]
<i>FMRI</i> , FMRP — белок умственной отсталости хрупкой хромосомы X	Гиперметилирование промотора и CGG повторы (>200) в 5'-UTR области гена	Остановка транскрипции и прекращение или снижение экспрессии FMRP, мРНК-связывающего регулятора трансляции генов [33]
<i>ST8SIA2</i> , ST8 αN-ацетилнейраминид α-2,8-сиалилтрансфераза 2	Гиперметилирование	Уровни метилирования двух сайтов CpG гена <i>ST8SIA2</i> положительно коррелировали со стереотипным поведением и тяжестью заболевания у детей 2–6 лет с РАС [34]
<i>TGFB1</i> , трансформирующий фактор роста β1	Гипометилирование	Метилирование <i>TGFB1</i> положительно коррелирует со способностью к коммуникациям [35]
<i>DNMT1</i> и <i>DNMT3a</i> , ДНК-(цитозин-5)-метилтрансфераза-1, ДНК-(цитозин-5)-метилтрансфераза-3a	Гипометилирование	Стрессовая реакция у матери индуцирует транскрипцию <i>DNMT1</i> и <i>DNMT3a</i> в плаценте. Пренатальный стресс индуцирует транскрипцию мРНК <i>DNMT1</i> в гипоталамусе и коре головного мозга плода [36]
<i>OR2L13</i> , обонятельный рецептор	Гиперметилирование	Гиперметилирование <i>OR2L13</i> в пятнах крови новорожденных коррелирует с развитием РАС. <i>OR2L13</i> дифференциально экспрессируется в образцах головного мозга пациентов с РАС [37]
<i>ZNf587</i> , белок 587, содержащий домен цинкового пальца	Гипометилирование 5'-UTR области гена	Экспрессия мРНК <i>ZNf587</i> значительно выше у детей с РАС. <i>ZNf587</i> является ДНК-связывающим фактором транскрипции, специфичным для РНК-полимеразы II, что позволяет ей регулировать экспрессию генов [38]
<i>C11orf31</i> , селенопротеин-Н	Гипометилирование	<i>C11orf31</i> — антиоксидантный белок, экспрессируемый в ответ на окислительный стресс. Экспрессия <i>C11orf31</i> значительно выше у пациентов с РАС [39]
<i>NOX3</i> , НАДФН-оксидаза-3	Гиперметилирование	Гиперметилирование <i>NOX3</i> в крови на ранних сроках беременности у матерей, у которых есть ребенок с РАС [40].
<i>MECP2</i> , метил-CpG-связывающий белок-2	Гиперметилирование промотора	Гиперметилирование <i>MECP2</i> наблюдается у 79% пациентов с РАС и коррелирует со снижением экспрессии белка MECP2 [41]
<i>UBE3A</i> , убиквитинлигаза E3A	Гипометилирование	Гипометилирование <i>UBE3A</i> приводит к повышенной экспрессии белка UBE3A в нейронах пациентов с РАС [42]

дов нейронов и нарушение возбуждающей и тормозной синаптической передачи, когнитивных функций при аутизме [46].

L. Provenzi и соавт. [47] изучили влияние стресса, метилирования *SLC6A4* и объема передней височной доли на социально-эмоциональное развитие у 56 недоношенных (менее 32 нед беременности и/или 1500 г при рождении) детей в возрасте 12 мес. После учета потенциальных перинатальных осложнений высокий уровень метилирования *SLC6A4* (chr17: 28562786–28562787) оказался значимым предиктором уменьшения двустороннего объема передней височной доли (медиальная, латеральная области)

и ухудшения социально-эмоциональной регуляции у 3-месячных детей [47]. А.М. Devlin и соавт. [48] оценили влияние подавленного настроения на статус метилирования *SLC6A4* у 82 беременных женщин и их младенцев при рождении. Установлено, что усиление симптомов антенатального настроения матери во II триместре беременности ассоциировано с более низким статусом метилирования промотора *SLC6A4* у матери и детей. Снижение метилирования может привести к повышению экспрессии *SLC6A4* и обратному транспорту серотонина в нейроны, тем самым снижению его количества в синапсах, что может влиять на поведение детей [48].

А.Т. Folger и соавт. [49] исследовали взаимосвязь между метилированием гена *NR3C1* (DNAm) глюкокортикоидного рецептора в буккальных клетках новорожденных (в возрасте 1 мес) с последующим социально-эмоциональным развитием (симптомы депрессии) в младенчестве и раннем детстве у 53 детей. Более высокий показатель DNAm промотора 1F экзона *NR3C1* ассоциирован с более низкими социально-эмоциональными показателями ($r = -0,44$; $p = 0,02$) у младенцев в возрасте 6 мес и у детей в 18 мес ($r = -0,52$; $p = 0,08$). В регрессионной модели среднее значение DNAm в промоторе *NR3C1* является значимым предиктором оценки социально-эмоциональных показателей у 6-месячных младенцев (отношение шансов — ОШ $-3,12\%$ 95% доверительный интервал — ДИ от $-5,79$ до $-0,46$; $p = 0,01$) и детей в 18 мес (ОШ $5,44$; 95% ДИ от $-11,90$ до $1,00$; $p = 0,10$). DNAm в сайтах 6, 7 и 9 CpG имела самую сильную ассоциацию с социально-эмоциональными показателями у 6-месячных младенцев. Авторы делают вывод, что уровень метилирования *NR3C1* ассоциирован с более поздним социально-эмоциональным развитием [49].

Известно, что преждевременные роды связаны с медицинскими проблемами, влияющими на нейроэндокринную систему и уровень кортизола, что отрицательно влияет на неврологические функции у новорожденных. В связи с этим В.М. Lester и соавт. [50] изучили влияние метилирования генов *HSD11B2*, *NR3C1* на нейроповеденческие показатели (ориентация на слуховые и зрительные стимулы, изменение цвета кожи, тремор и вздрагивания, неврологические рефлексы, тонус) у 67 недоношенных детей (до 32 нед беременности). Исследователи обнаружили, что у младенцев с нарушением неврологических функций уровни метилирования в *NR3C1* и гипометилирование в *HSD11B2* были выше, чем у младенцев с нормальным нейроповеденческим статусом. Авторы констатируют, что преждевременные роды связаны с эпигенетическими различиями в генах, регулирующих уровни кортизола, что ассоциируется с нарушением неврологических функций и поведения у младенцев. Поскольку изменение уровней метилирования генов *HSD11B2*, *NR3C1* наблюдается у пациентов с расстройствами аутистического спектра, возможно, что описанный патологический механизм может объяснять нарушение неврологических функций и поведения у детей этой группы.

J. Rijlaarsdam и соавт. [51] изучили аллель-специфическую чувствительность rs53576 OXTR к метилированию гена *OXTR* у 743 детей в возрасте до 6 лет. Авторы установили, что уровни метилирования у носителей GG аллелей rs53576 гена *OXTR* положительно ассоциированы с социальными проблемами, тогда как этой ассоциации не наблюдалось у носителей AA аллелей rs53576 гена *OXTR*. Эти результаты подчеркивают важность учета эпигенетической информации и роль метилирования гена

OXTR в развитии расстройств аутистического спектра у детей. В другом исследовании Т.В. Grove и соавт. [52] изучили взаимосвязь метилирования гена *OXTR* в образцах крови с когнитивными способностями у 101 пациента с шизофренией, шизоаффективным и психотическими расстройствами. Авторы наблюдали статистически значимую ($p = 0,023$) отрицательную связь между метилированием (CpG) в *OXTR* (Chr 3: 8767638) и когнитивными показателями у людей с психотическими расстройствами независимо от демографических и медикаментозных факторов. Ассоциированный с аномалиями метилирования гена *OXTR* когнитивный дефицит был связан с рабочей памятью, вниманием, скоростью обработки информации и исполнительными функциями. Механизм, с помощью которого метилирование рецептора окситоцина влияет на когнитивные способности, может быть объяснен перинатальным стрессом, нарушающим систему окситоцина в областях мозга, связанных с когнитивными процессами [52].

Известно, что нейротрофический фактор мозга (BDNF) экспрессируется в гиппокампе, префронтальной коре, полосатом и миндалевидном тела мозга и служит ключевым фактором синаптической пластичности и развития нервной системы, а снижение его уровня ассоциировано с такими симптомами расстройств аутистического спектра, как трудности социального взаимодействия, нарушения обучения, памяти, внимания, эмоциональные расстройства и обсессивно-компульсивное, повторяющееся поведение [53]. Примечательно, что повышенные уровни BDNF и фактора роста нервов (NGF) стимулируют долговременную потенцию и долговременную депрессию в гиппокампе и гипоталамусе, структурах, ответственных за формирование памяти, тогда как снижение уровней этих факторов нарушает формирование памяти [54]. Поскольку у пациентов с расстройствами аутистического спектра наблюдается гиперметилирование промотора гена *BDNF*, эти изменения могут уменьшать экспрессию гена *BDNF* и нарушать синаптическую и нейропластичность — механизмов, лежащих в патогенезе расстройств аутистического спектра [55]. R. Gallo и соавт. [56] исследовали уровень метилирования генов *MECP2*, *OXTR*, *BDNF*, *RELN*, *BCL2*, *EN2* и *HTR1A* в крови у 42 женщин с расстройствами аутистического спектра. Авторы установили, что гиперметилирование промотора *BDNF* коррелирует ($p = 0,034$) с увеличением массы тела матери во время беременности, тогда как гипометилирование *RELN* ассоциировано ($p = 0,042$) с более тяжелой формой расстройств аутистического спектра [56]. Таким образом, статус метилирования *RELN* может быть эпигенетическим маркером тяжести расстройства аутистического спектра.

E. Schneider и соавт. [31] сравнили профили метилирования ДНК гена *CNTNAP2* в нейронах коры головного мозга человека и шимпанзе. В более чем

20% ($0,34 \cdot 10^6$ п.н.) анализируемой последовательности ($1,59 \cdot 10^6$ п.н.), находящейся на 300 п.н. выше SNP rs7794745, наблюдались значительные различия в метилировании у человека (28%) и шимпанзе (59%), что ассоциировано с аутизмом. Количественная ПЦР с обратной транскрипцией показала, что экспрессия варианта сплайсинга кодирующего белка CNTNAP2–001 в коре человека в 1,6 раза выше, чем у шимпанзе. Авторы считают, что изменение метилирования гена *CNTNAP2* в коре головного мозга ассоциированы с проявлением языковых и коммуникативных особенностей, которые служат ключевыми симптомами при расстройствах аутистического спектра [31].

Поскольку в исследованиях на популяциях и животных была установлена ассоциация гена *ST8SIA2* с развитием расстройств аутистического спектра, X. Yang и соавт. изучили взаимосвязь уровней экспрессии и метилирования *ST8SIA2* с поведенческими фенотипами у 69 детей с расстройствами аутистического спектра и 76 здоровых детей контрольной группы. В группе больных с расстройствами аутистического спектра уровень экспрессии *ST8SIA2* гена был ниже ($t(0,05/2,143)=2,582$; $p=0,011$), чем в контрольной группе, положительно коррелировал с навыками повседневной жизни ($r_s=0,381$; $p=0,008$) и отрицательно – со стереотипным поведением ($r_s=-0,510$; $p=0,004$). Уровни метилирования сайтов гена *ST8SIA2* (Chr. 15:92984625 и Xp. 15: 92998561) у детей с расстройствами аутистического спектра были выше, чем у детей контрольной группы, причем профиль метилирования (Chr. 15:92984625) положительно коррелировал ($r_s=0,41$; $p=0,039$) со стереотипным поведением детей с расстройствами аутистического спектра [34]. Авторы считают, что уровень экспрессии и метилирования гена *ST8SIA2* может способствовать проявлению поведенческих фенотипов у пациентов с расстройствами аутистического спектра.

Известно, что патогенные варианты в *MECP2* служат причиной X-сцепленного нарушения развития нервной системы при синдроме Ретта, при котором, как и при аутизме, наблюдаются нарушения социальных, когнитивных и коммуникационных навыков и проявления повторяющегося стереотипного поведения. Дефекты экспрессии *MeCP2* обнаружены в мозге при аутизме. В связи с этим R.P. Nagarajan и соавт. [41] определили частоту дефектов экспрессии *MeCP2* и корреляцию aberrантного метилирования промотора со снижением экспрессии гена в образцах мозга при аутизме и других расстройствах аутистического спектра. Авторы наблюдали статистически значимое снижение экспрессии *MeCP2* в образцах лобной коры по сравнению с контрольной группой у 79% ($n=11$ из 14) аутистов, 100% (9 из 9) пациентов с синдромом Ретта, синдромами Ангельмана ($n=4$ из 4), дефицита внимания и гиперактивности ($n=2$ из 2), у 75% лиц с синдромом Прадера–Вилли ($n=3$ из 4), 60% синдромом Дауна ($n=3$ из 5). Снижение

экспрессии коррелировало с увеличением метилирования промотора *MeCP2* в лобной коре у мужчин с аутизмом по сравнению с контрольной группой. Эти результаты показывают, что генетические и эпигенетические дефекты приводят к снижению экспрессии *MeCP2* и могут способствовать развитию аутизма [41].

Поскольку причиной синдрома Ангельмана служит дупликация 15q материнской хромосомы, содержащей ген *UBE3A*, кодирующий убиквитин-3А-лигазу (E6-AP), Y.-H. Jiang и соавт. [42] обнаружили аномальное метилирование ДНК в 5'-CpG-островке *UBE3A* в мозге пациента с аутизмом и снижении экспрессии фермента E6-AP в образцах его мозга. В более позднем исследовании J.S. Lopez и соавт. [57] идентифицировали дифференциально метилированные гены-мишени *UBE3A*: *H3K4me3*, *XIST*, *TSIX*, *DLK1*, *EEF2*, *KCNQ10T1*, *IGF2*, *GNAS*, *RTL1*, *PEG3* и *RING1B*. Эти гены были обогащены функциями регуляции трансляции (*EEF2*), возбуждающей синаптической передачи (*KCNQ10T1*, *IGF2*, *GNAS*), комплекса Spt-Ada-Gcn5-ацетилтрансферазы (тип SAGA) и аномального импринтинга (*XIST*, *TSIX*, *DLK1*, *RTL1*, *PEG3*). Авторы также показали, что *RING1B* ген-мишень *UBE3A* моноубиквитинирует вариант гистона H2A.Z в нейронах нейробластомы SH-SY5Y, SH(15M) Dup15q человека. Гены с дифференциальными пиками H2A.Z в SH(15M), по сравнению с SH-SY5Y-клетками, обогащены функциями убиквитилирования, протеазной активности и ассоциированы с аутизмом, гипoaктивностью и расходом энергии. Эти результаты показывают, что изменение уровня экспрессии *UBE3A* в нейронах регулирует через метилирование гистона H2A.Z генную сеть, ассоциированную с функциями регуляции трансляции, возбуждающей синаптической передачи, аномального импринтинга, гипoaктивностью, расходом энергии и аутизмом [57].

Реабилитационные процедуры

Одновременно с генетическими исследованиями в зависимости от наличия и выраженности симптомов у ребенка с расстройством аутистического спектра начинают его реабилитацию. Она направлена на развитие когнитивной, моторной, речевой, эмоциональной функций за счет стимулирования работы всех анализаторов организма (зрительного, слухового, тактильного). Первоначально детей адаптируют к новым условиям окружающей обстановки, медицинским специалистам, принимающим участие в лечении. Для этого применяют различные методы поглаживания, касания частей тела ребенка, похлопывания, покачивания его из стороны в сторону. Такие приемы помогают детям привыкнуть к окружающим их людям и обстановке, у них формируется зрительно-моторный комплекс, реакция оживления, слежения глазами, зрительно-моторная интеграция

[58, 59]. Поскольку уровень развития речи у ребенка тесно связан с состоянием его мелкой моторики, логопеды используют «речевой» массаж рук: пальцев, ладоней, запястий, предплечий, лица, шеи. Упражнения направлены на развитие зрительно-моторной координации. Для развития речи необходимо формирование словарного запаса, слухового внимания, фонематического и речевого слуха. Все фразы педагог сопровождает жестами и показывает картинки [58–60]. Такого плана реабилитационные мероприятия помогают развитию когнитивных, коммуникативных способностей у аутичных детей.

Заключение

Проведенный аналитический обзор исследований, посвященных генетическим и эпигенетическим факторам расстройств аутистического спектра, свидетельствует, что в основе нарушений таких когнитивных процессов, как внимание, скорость обработки информации, рабочая память, обучение, исполнительные функции, эмоциональные фон и обсессивно-компульсивное, повторяющееся поведение лежат эпигенетические (метилирование) изменения экспрессии многих генов, в том числе *FOXP1*, *NF2*, *GTF2I*, *PAK2*, *GABRB3*, *SLC6A4*, *NR3C1*, *HSD11B2*, *OXTR*, *CAPS2*, *BDNF*, *NGF*, *CNTNAP2*, *RELN*, *FMRI*, *MECP2*, *UBE3A*. Большинство из этих генов (*NF2*, *PAK2*, *SLC6A4*, *NR3C1*, *HSD11B2*, *OXTR*, *CAPS2*, *BDNF*, *NGF*, *NCAM1*, *FMRI*, *ST8SIA2*, *OR2L13*, *NOX3*, *MECP2*) подвергаются гиперметилированию, уменьшая экспрессию их белков, что нарушает развитие и формирование нервной системы при аутизме. Напротив, другие гены: *FOXP1*, *GABRB3*, *RELN*, *TGFb1*, *DNMT1* и *DNMT3a*,

ZNf587, *C11orf31*, *UBE3A*, ассоциированные с метилированием и окислительным стрессом, гипометилированы при аутизме. Оценка уровня экспрессии и статуса метилирования этих генов может служить генетическими и эпигенетическими биомаркерами для дифференциальной и диагностики клинических синдромов, тяжести расстройств аутистического спектра, синдрома ломкой хромосомы X, а также способствовать разработке новых методов лечения. Однако для идентификации клинических биомаркеров расстройств аутистического спектра необходимо воспроизвести полученные результаты в дальнейших независимых исследованиях.

Чтобы помочь пациенту с аутизмом, мы должны понять причину (генетическую или эпигенетическую), для определения которой есть методы, исключая наследственную патологию (экзомное секвенирование, геномная гибридизация, полногеномное секвенирование и др.), и методы для изучения статуса метилирования, такие как измерение в плазме уровней метаболитов, необходимых для реакций метилирования ДНК (метионин, S-аденозилметионин и гомоцистеин), бисульфитное секвенирование, полногеномное бисульфитное секвенирование, удлинение однонуклеотидного праймера, чувствительного к метилированию, метил-специфичная ПЦР, метил-специфичный денатурирующий градиентный гель-электрофорез (MS-DGGE) или метил-чувствительных рестриктаз, иммунопреципитация метилированной ДНК, метилочипы и др. Когда в образце тканей от пациента наблюдается достоверное изменение уровня метилирования ДНК, следует использовать эффективные методы реабилитации, в том числе через тактильные контакты.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Jasoliya M., Gu J., AlOlaby R.R., Durbin-Johnson B., Chedin F., Tassone F. Profiling Genome-Wide DNA Methylation in Children with Autism Spectrum Disorder and in Children with Fragile X Syndrome. *Genes* (Basel) 2022; 13(10): 1795. DOI: 10.3390/genes13101795
2. Autism spectrum disorders. World Health Organization. Link is active on 03.10.2023. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders> / Ссылка активна на 4.12.2023.
3. Maenner M.J., Shaw K.A., Baio J. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, united states, 2016. *MMWR Surveill Summ* 2020; 69: 1. DOI: 10.15585/mmwr.ss6802a1
4. Stoccoro A., Conti E., Scaffei E., Calderoni S., Coppedè F., Migliore L., Battini R. DNA Methylation Biomarkers for Young Children with Idiopathic Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 2023; 24(11): 9138. DOI: 10.3390/ijms24119138
5. Gibney E.R., Nolan C.M. Epigenetics and gene expression. *Heredity* 2010; 105: 4–13. DOI: 10.1038/hdy.2010.54
6. Urich M.A., Nery J.R., Lister R., Schmitz R.J., Ecker J.R. MethylC-seq library preparation for base-resolution whole-genome bisulfite sequencing. *Nature protocols* 2015; 10(3): 475–483. DOI: 10.1038/nprot.2014.114
7. Yong W.-S., Hsu F.-M., Chen P.-Y. Profiling genome-wide DNA methylation. *Epigen Chromatin* 2016; 9(1): 26. DOI: 10.1186/s13072-016-0075-3
8. Herman J.G., Graff J.R., Myöhänen S., Nelkin B.D., Baylin S.B. Methylation-specific PCR: a novel PCR assay for methylation status of CpG islands. *Proceed National Academy Scie USA* 1996; 93(18): 9821–9826. DOI: 10.1073/pnas.93.18.9821
9. Bonora G., Rubbi L., Morselli M., Ma F., Chronis C., Plath K., Pellegrini M. DNA methylation estimation using methylation-sensitive restriction enzyme bisulfite sequencing (MREBS). *PLoS One* 2019; 14(4): e0214368. DOI: 10.1371/journal.pone.0214368
10. Yokoyama S., Kitamoto S., Yamada N., Houjou I., Sugai T., Nakamura S.-I. et al. The application of methylation specific electrophoresis (MSE) to DNA methylation analysis of the 5'CpG island of mucin in cancer cells. *BMC cancer* 2012; 12(1): 67. DOI: 10.1186/1471-2407-12-67
11. Nazmul I.M., Yadav S., Hakimul Haque M., Munaz A., Islam F., Al Hossain M.S. et al. Optical biosensing strategies for DNA methylation analysis. *Biosens Bioelectron* 2017; 92: 668–678. DOI: 10.1016/j.bios.2016.10.034

12. Hernández H.G., Tse M.Y., Pang S.C., Arboleda H., Foreiro D.A. Optimizing methodologies for PCR-based DNA methylation analysis. *BioTechniques* 2013; 55(4): 181–197. DOI: 10.2144/000114087
13. Sepulveda A.R., Jones D., Ogino S., Samowitz W., Gulley M.L., Edwards R. et al. CpG Methylation Analysis—Current Status of Clinical Assays and Potential Applications in Molecular Diagnostics. *J Mol Diagn* 2009; 11(4): 266–278. DOI: 10.2353/jmoldx.2009.080125
14. Qin X., Xu J., Zhong Y. Multidisciplinary Management of Liver Metastases in Colorectal Cancer. *Clin Translat Oncol* 2020; 22(5): 647–662
15. Erny G.L., Acunha T., Simó C., Cifuentes A., Alves A. Background correction in separation techniques hyphenated to high-resolution mass spectrometry — thorough correction with mass spectrometry scans recorded as profile spectra. *J Chromatography A* 2017; 1492: 98–105. DOI: 10.1016/j.chroma.2017.02.052
16. Yasuda Y., Matsumoto J., Miura K., Hasegawa N., Hashimoto R. Genetics of autism spectrum disorders and future direction. *J Hum Genet* 2023; 68: 193–197. DOI: 10.1038/s10038-022-01076-3
17. Min J.L., Hemani G., Hannon E., Dekkers K.F., Castillo-Fernandez J., Luijk R. et al. Genomic and phenotypic insights from an atlas of genetic effects on DNA methylation. *Nat Genet* 2021; 53(9): 1311–1321. DOI: 10.1038/s41588-021-00923-x
18. Duffney L.J., Valdez P., Tremblay M.W., Cao X., Montgomery S., McConkie-Rosell A., Jiang Y.-H. Epigenetics and Autism Spectrum Disorder: A Report of an Autism Case with Mutation in H1 Linker Histone HIST1H1E and Literature Review. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2018; 177: 426–433. DOI: 10.1002/ajmg.b.32631
19. Williams L.A., LaSalle J.M. Future Prospects for Epigenetics in Autism Spectrum Disorder. *Mol Diagn Ther* 2022; 26: 569–579. DOI: 10.1007/s40291-022-00608-z
20. Jin Y., Allen E.G., Jin P. Cell-free DNA methylation as a potential biomarker in brain disorders. *Epigenomics* 2022; 14: 369–374. DOI: 10.2217/epi-2021-0416
21. Alshamrani A.A., Alshehri S., Alqarni S.S., Ahmad S.F., Alghibawi H., Al-Harbi N.O. et al. DNA Hypomethylation Is Associated with Increased Inflammation in Peripheral Blood Neutrophils of Children with Autism Spectrum Disorder: Understanding the Role of Ubiquitous Pollutant Di(2-ethylhexyl) Phthalate. *Metabolites* 2023; 13: 458. DOI: 10.3390/metabo13030458
22. Kurdyukov S., Bullock M. DNA Methylation Analysis: Choosing the Right Method. *Biology*. 2016; 5: 3. DOI: 10.3390/biology5010003
23. Araujo D.J., Anderson A.G., Berto S., Runnels W., Harper M., Ammanuel S. et al. FoxP1 orchestration of ASD-relevant signaling pathways in the striatum. *Genes Dev* 2015; 29(20): 2081–2096. DOI: 10.1101/gad.267989.115
24. Jensen D., Chen J., Turner J. A., Stephen J. M., Wang Y. P., Wilson T. W. et al. Epigenetic associations with adolescent grey matter maturation and cognitive development. *Front Genet* 2023; 14: 1222619. DOI: 10.3389/fgene.2023.1222619
25. Chau C.M., Ranger M., Sulistyoningrum D., Devlin A.M., Oberlander T.F., Grunau R.E. Neonatal pain and COMT Val158Met genotype in relation to serotonin transporter (SLC6A4) promoter methylation in very preterm children at school age. *Front Behav Neurosci* 2014; 8: 409. DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00409
26. Appleton A.A., Lester B.M., Armstrong D.A., Lesseur C., Marsit C.J. Examining the joint contribution of placental NR3C1 and HSD11B2 methylation for infant neurobehavior. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 52: 32–42. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.11.004
27. Andari E., Nishitani S., Kaundinya G., Caceres G.A., Morrier M.J., Ousley O. et al. Epigenetic modification of the oxytocin receptor gene: Implications for autism symptom severity and brain functional connectivity. *Neuropsychopharmacology* 2020; 45: 1150–1158. DOI: 10.1038/s41386-020-0610-6
28. Song X., Zhou X., Yang F., Liang H., Wang Z., Li R. et al. Association between prenatal bisphenol A exposure and promoter hypermethylation of CAPS2, TNFRSF25, and HKR1 genes in cord blood. *Environ Res* 2020; 190: 109996. DOI: 10.1016/j.envres.2020.109996
29. Kundakovic M., Gudsnuik K., Herbstman J. B., Tang D., Perra F.P., Champagne F.A. DNA methylation of BDNF as a biomarker of early-life adversity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112(22): 6807–6813. DOI: 10.1073/pnas.1408355111
30. García-Ortiz M.V., de la Torre-Aguilar M.J., Morales-Ruiz T., Gómez-Fernández A., Flores-Rojas K., Gil-Campos M. et al. Analysis of Global and Local DNA Methylation Patterns in Blood Samples of Patients with Autism Spectrum Disorder. *Front Pediatr* 2021; 9: 685310. DOI: 10.3389/fped.2021.685310
31. Schneider E., Hajj N.E., Richter S., Roche-Santiago J., Nanda I., Schempp W. et al. Widespread differences in cortex DNA methylation of the “language gene” CNTNAP2 between humans and chimpanzees. *Epigenetics* 2014; 9(4): 533–545. DOI: 10.4161/epi.27689
32. Gallo R., Stoccoro A., Cagiano R., Nicolì V., Ricciardi R., Tancredi R. et al. Correlation among maternal risk factors; gene methylation and disease severity in females with autism spectrum disorder. *Epigenomics* 2022; 14(4): 175–185. DOI: 10.2217/epi-2021-0494
33. Verheij C., Bakker C.E., de Graaff E., Keulemans J., Willemssen R., Verkerk A.J.M. et al. Characterization and Localization of the FMR-1 Gene Product Associated with Fragile X Syndrome. *Nature* 1993; 363: 722–724. DOI: 10.1038/363722a0
34. Yang X., Li L., Chai X., Liu J. The association between ST-8SIA2 gene and behavioral phenotypes in children with autism spectrum disorder. *Front Behav Neurosci* 2022; 16: 929878. DOI: 10.3389/fnbeh.2022.929878
35. Zhao Y., Zhou C., Yu H., Zhang W., Cheng F., Yu H. et al. Association between the methylation of six apoptosis-associated genes with autism spectrum disorder. *Mol Med Rep* 2018; 18: 4629–4634. DOI: 10.3892/mmr.2018.9473
36. Jensen Peña C., Monk C., Champagne F.A. Epigenetic effects of prenatal stress on 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-2 in the placenta and fetal brain. *PLoS One* 2012; 7(6): e39791. DOI: 10.1371/journal.pone.0039791
37. Bahado-Singh R.O., Vishweswaraiah S., Aydas B., Mishra N.K., Yilmaz A., Guda C., Radhakrishna U. Artificial intelligence analysis of newborn leucocyte epigenomic markers for the prediction of autism. *Brain Res* 2019; 1724: 146457. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.146457
38. Aspra Q., Cabrera-Mendoza B., Morales-Marín M.E., Márquez C., Chicalote C., Ballesteros A. et al. Epigenome-Wide Analysis Reveals DNA Methylation Alteration in ZFP57 and Its Target RASGFR2 in a Mexican Population Cohort with Autism. *Children* 2022; 9: 462. DOI: 10.3390/children9040462
39. Song Y.S., Lee Y.-S., Narasimhan P., Chan P.H. Reduced Oxidative Stress Promotes NF- κ B-Mediated Neuroprotective Gene Expression after Transient Focal Cerebral Ischemia: Lymphocytotropic Cytokines and Antiapoptotic Factors. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007; 27: 764–775. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600379
40. Bakulski K.M., Dou J.F., Feinberg J.I., Aung M.T., Ladd-Acosta C., Volk H.E. et al. Autism-Associated DNA Methylation at Birth From Multiple Tissues Is Enriched for Autism Genes in the Early Autism Risk Longitudinal Investigation. *Front Mol Neurosci* 2021; 14: 775390. DOI: 10.3389/fnmol.2021.775390
41. Nagarajan R.P., Hogart A. R., Gwyne Y., Martin M.R., LaSalle J.M. Reduced MeCP2 expression is frequent in autism frontal cortex and correlates with aberrant MECP2 promoter

- methylation. *Epigenetics* 2006; 1(4): e1–11. DOI: 10.4161/epi.1.4.3514
42. Jiang Y.-H., Sahoo T., Michaelis R.C., Bercovich D., Bressler J., Kashork C.D. et al. A mixed epigenetic/genetic model for oligogenic inheritance of autism with a limited role for UBE3A. *Am J Med Genet A* 2004; 131(1): 1–10. DOI: 10.1002/ajmg.a.30297
 43. Stoccoro A., Gallo R., Calderoni S., Cagiano R., Muratori F., Migliore L. et al. Artificial neural networks reveal sex differences in gene methylation; and connections between maternal risk factors and symptom severity in autism spectrum disorder. *Epigenomics* 2022; 14: 1181–1195. DOI: 10.2217/epi-2022–0179
 44. Wheeler A.C., Mussey J., Villagomez A., Bishop E., Raspa M., Edwards A. et al. DSM-5 Changes and the Prevalence of Parent-Reported Autism Spectrum Symptoms in Fragile X Syndrome. *J Autism Dev Disord* 2015; 45: 816–829. DOI: 10.1007/s10803-014-2246-z
 45. Nardone S., Sams D.S., Zito A., Reuveni E., Elliott E. Dysregulation of Cortical Neuron DNA Methylation Profile in Autism Spectrum Disorder. *Cereb Cortex* 2017; 27(12): 5739–5754. DOI: 10.1093/cercor/bhx250
 46. Baudouin S.J., Gaudias J., Gerharz S., Hatstatt L., Zhou K., Punnakal P. et al. Shared synaptic pathophysiology in syndromic and nonsyndromic rodent models of autism. *Science* 2012; 338(6103): 128–132. DOI: 10.1126/science.1224159
 47. Provenzi L., Fumagalli M., Sirgiovanni I., Giorda R., Pozzoli U., Morandi F. et al. Pain-related stress during the Neonatal Intensive Care Unit stay and SLC6A4 methylation in very preterm infants. *Front Behav Neurosci* 2015; 9: 99. DOI: 10.3389/fnbeh.2015.00099
 48. Devlin A.M., Brain U., Austin J., Oberlander T.F. Prenatal exposure to maternal depressed mood and the MTHFR C677T variant affect SLC6A4 methylation in infants at birth. *PLoS One* 2010; 5(8): e12201. DOI: 10.1371/journal.pone.0012201
 49. Folger A.T., Ding L., Ji H., Yolton K., Ammerman R.T., Van Ginkel J.B., Bowers K. Neonatal NR3C1 Methylation and Social-Emotional Development at 6 and 18 Months of Age. *Front Behav Neurosci* 2019; 13: 14. DOI: 10.3389/fnbeh.2019.00014
 50. Lester B.M., Marsit C.J., Giarraputo J., Hawes K., LaGasse L.L., Padbury J.F. Neurobehavior related to epigenetic differences in preterm infants. *Epigenomics* 2015; 7(7): 1123–36. DOI: 10.2217/epi.15.63
 51. Rijlaarsdam J., van IJendoorn M.H., Verhulst F.C., Jad-doe V.W.V., Felix J.F., Tiemeier H., Bakermans-Kranenburg M.J. Prenatal stress exposure, oxytocin receptor gene (OXTR) methylation, and child autistic traits: The moderating role of OXTR rs53576 genotype. *Autism Res* 2017; 10: 430–438. DOI: 10.1002/aur.1681
 52. Grove T. B., Burghardt K. J., Kraal A. Z., Dougherty R. J., Taylor S. F., Ellingrod V.L. Oxytocin Receptor (OXTR) Methylation and Cognition in Psychotic Disorders. *Molr Neuropsychiatry*. 2016; 2(3): 151–160. DOI: 10.1159/000448173
 53. Provenzano G., Pangrazzi L., Poli A., Corsi M. Role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in autism spectrum disorders. *J Clin Med* 2019; 8(5): 627. DOI: 10.3390/jcm8050627
 54. Connor S.A., Wang Y.T. A Place at the Table: LTD as a mediator of memory genesis. *Neuroscientist* 2016; 22(4): 359–371. DOI: 10.1177/1073858415588498
 55. Nguyen A., Rauch T.A., Pfeifer G.P., Hu V.W. Global methylation profiling of lymphoblastoid cell lines reveals epigenetic contributions to autism spectrum disorders and a novel autism candidate gene, RORA, whose protein product is reduced in autistic brain. *FASEB J* 2010; 24(8): 3036–3051. DOI: 10.1096/fj.10–154484
 56. Gallo R., Stoccoro A., Cagiano R., Nicolì V., Ricciardi R., Tancredi R. et al. Correlation among maternal risk factors; gene methylation and disease severity in females with autism spectrum disorder. *Epigenomics* 2022; 14(4): 175–185. DOI: 10.2217/epi-2021–0494
 57. Lopez S.J., Dunaway K., Islam M.S., Mordaunt C., Cier-nia A.V., Meguro-Horik M. et al. UBE3A-mediated regulation of imprinted genes and epigenome-wide marks in human neurons. *Epigenetics* 2017; 12(11): 982–990. DOI: 10.1080/15592294.2017.1376151
 58. Булекбаева Ш.А., Байдарбекова А.К., Тлеулинова Р.Р., Абдрахманова У.Ш., Алтынбекова А.Ж. Реабилитация детей с расстройствами аутистического спектра: разносторонняя оценка проблем и триггерных факторов для работы мультидисциплинарной команды. *Kazakh J Phys Med & Rehab* 2019; 2 (27): 4–14. [Bulekbaeva Sh.A., Baydarbekova A.K., Tleulinova R.R., Abdrakhmanova U.Sh., Altynbekova A.Zh. Rehabilitation of children with autism spectrum disorders: a comprehensive assessment of problems and trigger factors for the work of a multidisciplinary team. *Kazakh J Phys Med & Rehab* 2019; 2(27): 4–14. (in Russ.)]
 59. Shahmoradi L., Rezayi S. Cognitive rehabilitation in people with autism spectrum disorder: a systematic review of emerging virtual reality-based approaches. *J NeuroEngineering Rehabil* 2022; 19: 91. DOI: org/10.1186/s12984-022-01069-5
 60. Kalra R., Gupta M., Sharma P. Recent advancement in interventions for autism spectrum disorder: A review. *J Neurorestoratol* 2023; 11(3): 100068. DOI: 10.1016/j.jnrt.2023.100068

Поступила: 01.12.23

Received on: 2023.12.01

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда, проект № 22–15–00324 «Социальные тактильные контакты и их роль в психоэмоциональной реабилитации» (<https://rscf.ru/en/project/22–15–00324/>).

The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation, project No. 22–15–00324 “Social tactile contacts and their role in psycho-emotional rehabilitation” (<https://rscf.ru/en/project/22–15–00324/>).

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.