

Патогенетические аспекты развития расстройств аутистического спектра

В.П. Ступак¹, Е.С. Кешишян², С.В. Гарина³

¹ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» ДЗМ, Москва, Россия;

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия

Pathogenetic aspects of the development of autism spectrum disorders

V.P. Stupak¹, E.S. Keshishyan², S.V. Garina³

¹Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

В настоящее время отмечается рост числа пациентов с диагнозом «расстройства аутистического спектра» в силу широкой трактовки критериев для постановки этого диагноза и реальным увеличением количества детей с нарушением коммуникативной и поведенческой функций. Встречаются разные по своей причине, но клинически схожие состояния, которые относят в данную группу. Однако различие в патогенетических причинах может потребовать разных подходов в лечении — подборе фармакологических и педагогических методов терапии и реабилитации этих клинических состояний.

В настоящей статье обсуждены возможные причины развития комплекса расстройств аутистического спектра идиопатического (аутохтонного, первичного) характера, т.е. в отсутствие указаний на то, что у ребенка имеются состояния или заболевания, которые могут приводить к этому симптомокомплексу (синдромальные расстройства аутистического спектра): перинатальные нарушения, микроаномалии структур мозга, вялотекущие инфекции (например, цитомегаловирусная инфекция с вялотекущим энцефалитом), аутоиммунное поражение мозга, хромосомные и генетические заболевания. При обсуждении расстройств аутистического спектра или аутизма без указанных состояний предполагают также генетическую модель, но с включением большого числа генов-кандидатов, без указания четкого вклада каждого гена в патогенность.

Многочисленные исследования показывают, что механизм этих нарушений при аутохтонном заболевании связан с нарушением синаптической передачи, изменением онтогенеза нервной системы в условиях комбинаций генетических нарушений, а также возникающими вследствие этого механизмами аутовоспалительных изменений в структурах центральной нервной системы. Изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера, воспаление и нарушение работы лимфатической системы также рассматриваются как вероятные механизмы патофизиологии расстройств аутистического спектра. Возникающие в результате нарушения синаптогенеза, дифференцировки и нейрогенеза, эксайтотоксичность нейротрансмиттеров и их метаболитов достоверно вносят вклад в формирование и поддержание данного процесса.

Ключевые слова: дети, расстройства аутистического спектра, нарушение синаптической передачи, лимфатическая система.

Для цитирования: Ступак В.П., Кешишян Е.С., Гарина С.В. Патогенетические аспекты развития расстройств аутистического спектра. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(3): 37–44. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-37-44

There is currently an increase in the number of patients diagnosed with autism spectrum disorders due to the broad interpretation of the criteria for this diagnosis and an actual increase in the number of children with impaired communication and behavioral functions. There are different in their cause, but clinically similar conditions that are attributed to this group. However, the difference in pathogenetic causes may require different approaches to treatment — selection of pharmacological and pedagogical methods of therapy and rehabilitation of these clinical conditions.

In this article, we plan to discuss possible causes of idiopathic (primary) autism spectrum disorders complex, i.e., when there is no indication that the child has conditions or diseases that may lead to the autism spectrum disorders symptom complex (syndromal autism): perinatal disorders, microanomalies of brain structures, sluggish infections (e.g., CMV infection with smoldering encephalitis), and autoimmune brain damage, chromosomal and genetic diseases with an identified gene with pathogenic significance. When discussing autism spectrum disorders or autism without the above conditions, a genetic model is also assumed, but with the inclusion of a large number of candidate genes, without specifying a clear contribution of each gene to pathogenicity.

Numerous studies show that the mechanism of these disorders in autochthonous disease is related to the disruption of synaptic transmission, changes in the ontogenesis of the nervous system in the context of combinations of genetic disorders, as well as the resulting mechanisms of autoinflammatory changes in the structures of the central nervous system. Changes in the permeability of the hematoencephalic barrier, inflammation and disturbance of the glymphatic system are also considered as probable mechanisms of autism spectrum disorders pathophysiology. As a result of impaired synaptogenesis, differentiation and neurogenesis, the resulting excitotoxicity of neurotransmitters and their metabolites, reliably contribute to the formation of the maintenance of this process.

Key words: children, autism spectrum disorders, synaptic transmission disorder, glymphatic system.

For citation: Stupak V.P., Keshishyan E.S., Garina S.V. Pathogenetic aspects of the development of autism spectrum disorders. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(3): 37–44 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-37-44

Расстройство аутистического спектра — спектр неврологических и психологических характеристик, описывающих ряд широко трактуемых нарушений: аномального поведения, затруднений в социальном взаимодействии и коммуникации, а также жестко ограниченных интересов и часто повторяющихся поведенческих актов. Это расстройство развития нервной системы с изменением и нарушением коммуникативных функций, наличием повторяющихся и стереотипных форм поведения, разным по уровню дефицитом интеллектуальных и речевых функций, которое развивается у детей преимущественно до 3 лет.

Отмечается значительная гетерогенность по клинической выраженности симптомов расстройств аутистического спектра и сопутствующей коморбидной соматической и психиатрической патологии. Так, авторы сообщают, что сопутствующий диагноз синдрома дефицита внимания и гиперактивности выявляется в 41–78% случаев, эпилептиформное расстройство и эпилептические изменения на электроэнцефалограмме регистрируются в 5–46% случаев, симптомы обсессивно-компульсивного расстройства испытывают 17–37% молодых людей с расстройствами аутистического спектра [1–3]. При обследовании детей с аутизмом в возрасте от 10 до 14 лет обнаружено, что примерно 41,9% отвечали критериям для постановки как минимум одного тревожного расстройства. Распространенность тиковых симптомов у лиц с расстройствами аутистического спектра (18,4%) была выше, чем в общей популяции (0,77–2,99%) [4]. Почти у 50% (взвешенный показатель 46,5%) детей с расстройствами аутистического спектра был по крайней мере один из симптомов функционального или регуляторного нарушения желудочно-кишечного тракта (запоры, синдром раздраженного кишечника и т.д.) по сравнению с 21,8% у детей с типичным развитием и 29,2% детей с особыми образовательными потребностями [5].

Отмечается высокая частота проблем со сном при расстройствах аутистического спектра. Поведенческие бессонницы детского возраста служат наиболее распространенными внешними причинами

бессонницы у детей, в том числе с синдромом комплексом аутизма [6]. Среди детей с расстройствами аутистического спектра наибольшей распространенностью проблем со сном были сопротивление отходу ко сну (25,6%), беспокойство во сне (22,7%), задержка начала сна (17,9%) и дневная сонливость (14,7%) [7]. Кроме того, у детей с расстройствами аутистического спектра обнаружены более высокие показатели парасомний по сравнению с типичными контрольными группами, включая аномальную частоту мышечных подергиваний, мышечную активность во время быстрого сна, наблюдаемые во время полисомнографии [8]. Однако имеющиеся данные свидетельствуют, что наличие и выраженность симптомов нарушения сна не коррелируют с тяжестью нарушений поведения, уровнем когнитивного развития и коморбидными расстройствами (синдром дефицита внимания и гиперактивности, тревожное расстройство, депрессии и т.д.) [9].

Эпидемиология расстройств аутистического спектра

В последнее время значительно увеличивается частота нарушений коммуникации и поведения у детей, что, возможно, связано с широкой трактовкой критериев расстройств аутистического спектра. Вероятнее, правомочно выделять синдромокомплекс расстройств спектра аутизма в 3–7 лет, который объединяет схожие клинические черты при различных нозологических единицах: аутохтонный аутизм, синдромальные формы аутизма, нарушения коммуникации и поведения при темповых задержках психоречевого развития и экзогенных причинах. Обсуждая вопрос о значительном росте, мы не можем подтвердить его статистически, что также связано с широтой трактовки критериев диагноза. В настоящее время статистическая оценка связана с рубриками F84, что не отражает наличие иных форм синдромокомплекса.

Распространенность расстройств аутистического спектра в Европе варьирует от около 1 случая на 1000 человек [10, 11]. Данные по расстройствам аутистического спектра в России до настоящего времени систематизированы недостаточно, и известные показатели отличаются от истинной картины. Так, по данным педагогических структур, 7500 детей проходят специфическое обучение с установленным диагнозом расстройства аутистического спектра на 2015 г., это примерно 2,4 случая на 1000 человек (0,024%), что, скорее всего, не соответствует истинной картине. Понятно, что педагогические структуры переносят диагноз от структур здравоохранения. Однако достоверных данных по министерству здравоохранения не приводится либо они разрознены и не могут отражать эпидемиологию в РФ. Отмечается выраженная гендерная диспропорция по аутохтонному аутизму: на 1 девочку с расстройством аути-

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Ступак Валентин Павлович — врач невролог общеклинического отделения, врач функциональной диагностики общеклинического отделения Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, врач-психиатр, ORCID: 0009–0006–3852–0804 e-mail: stupakvp.neuro@yandex.ru

125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., рук. отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтишева; главный педиатр АО «Ильинская больница», ORCID: 0000–0001–6268–7782 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Гарина Светлана Васильевна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», ORCID: 0000–0003–0673–7778 430031 Республика Мордовия, Саранск, ул. Сушинского, д. 20–13

стического спектра приходится 4 мальчика [10, 11]. Имеющиеся данные свидетельствуют именно о детях с аутизмом, но не о детях с синдромом комплексом расстройств аутистического спектра.

С учетом широких критериев постановки диагноза, неоднородностью причин, приводящих к синдрому комплексом расстройств аутистического спектра, а также гетерогенностью клинической картины интерес к данной темпе повышен. Рост числа таких детей увеличивает показатель инвалидности с детства, экономические затраты на социализацию детей и ставят новые проблемы перед здравоохранением, которые выражаются в увеличении числа специалистов, включенных в этапы лечения, абилитации и дальнейшей педагогической подготовкой данных детей.

Этиологические факторы расстройств аутистического спектра

Синдром комплексом расстройств аутистического спектра имеет множественные причины, в числе которых генетические, перинатальные, интранатальные, экзогенные. При анализе этиологии важно определить, что сам феномен расстройств аутистического спектра неспецифичен и отражает диссоциацию в развитии ребенка. По мнению авторов, правомочно выделять первичный аутизм (аутохтонный) в результате описанных ниже механизмов, синдромальные формы аутизма, входящие в структуру генетического нарушения (синдром ломкой хромосомы X, синдром Ангельмана, синдром Ретта и т.д.), а также общие проявления синдрома комплексом расстройств аутистического спектра при экзогенных причинах (вялотекущий энцефалит, перинатальные поражения ЦНС и т.д.). Так или иначе, во всех случаях ядро описываемого синдрома комплексом расстройств аутистического спектра составляют поведенческие, когнитивные и коммуникативные нарушения, однако конечный диагноз, подходы к терапии и реабилитации и прогноз будут разные.

В настоящее время выделены гены, нарушение в которых однозначно связывают с развитием **синдромальных** форм аутизма: *FMR1* (синдром ломкой хромосомы X), *MECP2* (синдром Ретта), *UBE3A* (синдром Ангельмана), *TSC1* и *TSC2* (туберозный склероз), *PTEN* (синдром Каудена) [12, 13]. Среди всех детей с расстройствами аутистического спектра синдромальные формы отмечаются у 3–5%. По мнению авторов, неправомерно выделять из генетического синдрома отдельный симптомокомплекс, так как нарушение онтогенеза в данном случае имеет четко детерминированные причины и в большинстве ситуаций определяет дальнейший прогноз.

Существует большая группа генов, ассоциированных с нарушением онтогенеза при развитии первичного аутизма: группа *FOXP*, *SHANK2*, *GABRB1*, *GRIN2b*, *MET* и т.д. Кроме того, выделяют большую группу редких генов и функциональных генов, отчеты по которым показывают их участие

в патогенезе, но сила и вклад недостаточно определены. Чаще всего затрагиваются гены, регулирующие процессы транскрипции при развитии нервной системы (*FOXP1*, *DPP6*), белки, участвующие в процессах синаптической передачи (*SHANK2*, *DLGAP2*, *PARK2*, *UBE3A*, *RFWD2*, *FBXO40*), а также дифференцировке нейронов (*CNTN4*, *NRXN1*, *CDH13*, *CTNND1*) [12, 13].

В своих работах Н. Wei и соавт. [14] делают вывод о нарушении развития и организации функций центральной нервной системы, что носит разрушительный характер, особенно на ранних стадиях онтогенеза нервной системы, приводит к нарушению синаптической организации, работы каскада регулирующих белков и изменению функции возбуждения и торможения в ЦНС. Возникающие изменения нередко сопровождаются и сопутствующими иммунологическими нарушениями в форме повышения уровня глутамата и эксайтотоксичности, изменения уровня IL-6 в ЦНС, а также нарушениями работы астроцитарного комплекса — глимфатической системы, способствующей нормальному клиренсу питательных и токсичных веществ в ЦНС. В структуре механизмов, запускающих такие процессы — ответ на макромолекулы клеточного повреждения (DAMPs), например митохондриальные ДНК, выделяющиеся во внеклеточное пространство в очаге иммунного воспаления и оказывающие нейротоксическое действие, которые могут приводить к поведенческим изменениям [14]. Таким образом, вырабатывается тесная связь между группой коморбидных расстройств: эпилепсией, расстройствами аутистического спектра, синдромом дефицита внимания и гиперактивности.

Нарушение синаптической передачи, пластичности и формирование дисбаланса возбуждения/торможения в структурах ЦНС

Современные генетические исследования при аутизме выявили гены, участвующие в формировании синапсов, синаптической передачи и пластичности. Наиболее изучен путь гиперэкспрессии глутамата и изменения механизмов пластичности и синаптической передачи. К генам, регулирующим этот процесс, относят *SCN4A*, *HANK2*, *DLGAP2*, *CACNA2D4*, *CTNND1*, кадгерины (*CNTN5*, *CNTN6*); к белкам — *PARK2*, *UBE3A*, *RFWD2*, *DSH*, *DACT1*, *p120ctn* (*p120-catenin*); молекулы клеточной адгезии — *p120ctn*, *CNTN5*, *CNTN6* [13, 15, 16]. Мутации перечисленных генов часто ассоциированы с рядом генетических синдромов, обуславливающих системное нарушение процессов развития и регуляции функций ЦНС в детском возрасте (синдромы Ретта, Ангельмана и др.).

Избыточный глутамат, накапливаясь в синаптической щели, активирует ионотропные — AMPA (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты), метаботропные — NMDA (N-метил-D-аспартат) и каинантные

глутаматные рецепторы на постсинаптической мембране. Формирующееся длительное потенцирование (long-term potentiation) вызывает последующую депрессию (long-term depression) и ослабление синаптической передачи [16, 17]. Активацию глутаматных NMDA-рецепторов, синаптическую передачу и миелинизацию волокон также стимулирует мозговой нейротрофический фактор BDNF (brain-derived neurotrophic factor) посредством комплекса тирозинкиназного рецептора В (TrkB). Мозговой нейротрофический фактор отвечает за процессы поддержания новых нейронов и дифференцировки синапсов, а также участвует в процессах долговременной памяти [16–18].

Развитие ГАМКергических нейронов регулирует фактор роста нервов (NGF) через связь с комплексом тирозинкиназного рецептора А (TrkA), который, как и комплекс тирозинкиназного рецептора В и мозговой нейротрофический фактор, связан с рецептором фактора роста нервов (p75 или NGFR) — низкоаффинным рецептором нейротрофинов [16–18]. При сохраняющемся длительном дисбалансе возбуждения/торможения отмечается изменение уровня нейротрофинов и формируются морфофункциональные изменения на постсинаптических пластинках (постсинаптическое уплотнение — PSD), в данном случае связанных с известными белками SHANK2 и SynGAP [12, 13, 16].

С учетом схожих процессов можно представить сходство клинической картины аутохтонного и синдромального аутизма. Например, при синдроме хрупкой хромосомы Х делеция q11.1–11.2 в хромосоме Х, содержащая ген *ARHGEF9*, приводит к нарушению кодировки белка колибистина. Этот протеин участвует в группировке глицина и ГАМК-рецепторов вместе с белком геферином на постсинаптических мембранах тормозных синапсов, что ингибирует передачу их медиатора [12]. В итоге это приводит к формированию ядерных симптомов расстройства аутистического спектра [13, 15].

Возможное влияние лимфатического матрикса

Лимфатическая система представляет собой уникальный путь, который использует концевые каналы аквапорина-4 (AQP4) в периваскулярных астроцитах. Предполагается, что глиальная ткань регулирует приток спинномозговой жидкости в периваскулярное пространство, обеспечивая питательными веществами и удаляя продукты метаболизма из паренхимы мозга. Так как работа лимфатических механизмов происходит в основном во время сна, указанные изменения актуальны при настойчивых жалобах на изменение качества сна у детей с расстройствами аутистического спектра. Имеются данные, что проницаемость гематоэнцефалического барьера повышается на фоне дегенеративно-дистрофических и нейровоспалительных процессов, что в некоторой

степени связывает их и патофизиологию расстройств аутистического спектра [19].

Ряд авторов подтверждают влияние сна на функцию лимфатической системы [19–21]. Во время периодов сна расширение периваскулярных пространств и усиленный приток ликвора помогают удалять нейротоксичные продукты метаболизма, образующиеся во время бодрствования, а также играют роль в выведении этих продуктов и доставке важнейших питательных веществ в мозг, что актуально у детей с расстройствами аутистического спектра в связи с высокой частотой жалоб на нарушение сна [21–26].

L. Xie и соавт. в 2013 г. [22] первые представили прямые доказательства того, что выведение продуктов, содержащихся в интерстициальной ткани, увеличивается в состоянии покоя, в основном во время медленного сна. Изменения эффективности обмена в периваскулярном пространстве в бодрствующем и спящем мозге вызваны расширением и сокращением внеклеточного пространства, которое увеличивается примерно на 60% во время сна, способствуя лучшей очистке от продуктов метаболизма в интерстициальных тканях.

Лимфатическая дисфункция, характеризующаяся нарушением выведения продуктов обмена, — характерное явление естественного старения мозга, а также широкого сегмента нейродегенеративных и воспалительных заболеваний ЦНС: болезней накопления (Альцгеймера, Паркинсона), рассеянного склероза, черепно-мозговых травм, ишемического и геморрагического инсультов [24, 27, 28]. Нейровоспаление снижает эффективность работы лимфатической системы. Неадекватная экспрессия дефензинов (дефензины — пептиды, часть иммунного ответа) приводит к нарушению целостности гематоэнцефалического барьера и накоплению тау-белков и амилоида [26, 27]. Именно нарушение целостности гематоэнцефалического барьера ранее рассматривалось как причина повышения уровня большинства биомаркеров в крови. Однако после уточнения функции и строения лимфатической системы стало ясно, что часть веществ, в том числе протеин S100 β , нейронспецифическая енолаза (NSE) и др., поступают в кровь через лимфатический дренаж [27–29].

Эксайтотоксичность, связанных с избытком глутамата

Избыток вненейронного глутамата может нарушать паттерны миграции нейронов, дифференцировки и синаптического развития, приводя к различной степени аномалиям архитектуры мозга и, следовательно, к различной степени выраженности аутистических особенностей [14, 16, 17].

Аутотоксическое, неспецифическое иммунное разрушение нейронов, нейритов и синаптических связей описано P.L. McGeer и соавт. [30]. В этом процессе либо системные (цитокины), либо местные

(бета-амилоид) иммунные факторы могут активировать иммунную систему мозга посредством активации астроцитов и микроглии. В обоих случаях в мозге повышаются уровни цитокинов, активных форм кислорода и азота, клеточных иммунных компонентов, эксайтотоксинов и арахидоновой кислоты, что приводит к дисфункции мозга [31].

Дисфункция ГАМКергической сигнализации на ранних стадиях развития приводит к выраженному дисбалансу возбуждения и торможения в нейронных цепях, состоянию, которое может объяснять некоторые поведенческие нарушения, наблюдаемые у пациентов с аутизмом. Зарегистрированное снижение уровня IL-6 и TNF- α в плазме пациентов с аутизмом, по сравнению с контрольной группой здоровых участников, могло быть следствием раннего повышения уровня этих цитокинов в плазме с последующим поступлением обоих в мозг через гематоэнцефалический барьер [14].

Глутамат реализует свое действие посредством метаботропных (mGlu) и ионотропных (iGlu) глутаматных рецепторов. Они локализованы в клеточных мембранах нейронов и глии. В соответствии с их дифференциальным сродством к различным агонистам выделяют N-метил-D-аспартат (NMDA), каинат (КА) и аминокислоту 3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовую кислоту (AMPA) [15, 17]. Метаботропные рецепторы связаны с G-белком и могут быть разделены на группы: группу I (mGluR1 и mGluR5), группу II (mGluR2 и mGluR3) и группу III (mGluR4 и mGluR6–8) в соответствии с их первичной последовательностью и фармакологическими агонистами [32]. Повышенная вероятность развития эпилепсии у пациентов с аутизмом предполагает усиленную глутаматергическую сигнализацию с положительной корреляцией между уровнями глутамата в плазме и тяжестью аутизма и повышенной экспрессией мРНК, кодирующих рецептор AMPA-1 в мозжечке пациентов с аутизмом [17, 33].

Хотя повышение уровня IL-6 часто встречается при аутизме, точный механизм, с помощью которого повышение уровня IL-6 может способствовать патогенезу этого расстройства, остается неопределенным. Связь между IL-6 и низким соотношением глутамат/ГАМК, наблюдаемая в отчетах, может помочь прояснить этот механизм. Во-первых, ключевая роль ингибирующего/возбуждающего дисбаланса при аутизме подтверждается тем, что от 10 до 30% пациентов с аутизмом страдают эпилепсией [2, 16, 33]. Эта гипотеза синаптической аномалии была дополнительно подтверждена идентификацией мутаций, влияющих на молекулы адгезии синаптических клеток, а также на синаптические белки у аутичных субъектов [12–14, 33–36]. Во-вторых, обнаружено, что повышение уровня IL-6 стимулирует образование возбуждающих синапсов и ухудшает развитие тормозных синапсов [36]. В-третьих, у мышей с повышенным содер-

жением IL-6 в мозге проявляются многие аутистические особенности, включая нарушения когнитивных способностей, дефицит в обучении, аномальные черты тревожности и привыкания, а также снижение социальных взаимодействий [18, 36].

Роль нейрометаболических и белковых маркеров при расстройствах аутистического спектра

Кальцийсвязывающий белок (S100B) — классический маркер активированных астроцитов. Уровни S100B в периферической крови были предложены в качестве биомаркера нервно-психических и неврологических расстройств. Хотя знания об окончательных биофизиологических функциях S100B неполные, продемонстрировано, что S100B может способствовать внутри- и внеклеточному гомеостазу кальция, выживанию и пролиферации клеток и другим ферментативным биопроцессам. С одной стороны, повышенные уровни циркулирующего S100B были связаны с риском развития шизофрении, биполярных расстройств, большого депрессивного расстройства, расстройств аутистического спектра и болезни Альцгеймера [37, 38]. Однако другие авторы также сообщили о результатах в противоположном направлении или о нулевых ассоциациях. Поскольку было показано, что уровни S100B повышаются с возрастом и изменяются при приеме определенных лекарственных препаратов, различия у исследуемых субъектов могут частично лежать в основе противоречивых результатов [39, 40]. В настоящее время неизвестно, являются ли изменения уровня S100B в крови причинами или следствиями этих нарушений.

Кальцийсвязывающий белок (S100B) обычно отмечается как маркер повреждения нейронов и дисфункции гематоэнцефалического барьера. Белок в основном содержится в шванновских клетках и глиальных клетках ЦНС, а также играет важную роль в выживании нейронов, дифференцировке, апоптозе, пролиферации астроцитов и регуляции нейровоспаления [40]. В ходе метаанализа исследований с участием детей с расстройством аутистического спектра, а также матерей детей с аутизмом большинство исследований показали повышенный уровень S100B в сыворотке крови и на этом основании был сделан вывод, что расстройства аутистического спектра коррелируют с повышенным уровнем S100B [40, 41].

Механизмы повышения уровня S100B при расстройствах аутистического спектра не совсем ясны, но было предложено несколько вариантов. Во-первых, аутоиммунитет может быть вовлечен в развитие расстройств аутистического спектра. У лиц с расстройствами аутистического спектра были обнаружены аутоантитела, специфичные для мозга. Аутоантитела могут связываться с антигенами ткани головного мозга, проходя через гематоэнцефалический барьер, образуя иммунные комплексы и при-

водя к повреждению нейронов. Повышенные уровни S100B могут указывать на повреждение нейронов при расстройствах аутистического спектра [38, 39, 41]. Во-вторых, нейровоспаление было обнаружено в головном мозге людей с расстройствами аутистического спектра [16, 17, 33, 42]. Сообщалось, что S100B может модулировать секрецию цитокинов, а также может модулироваться провоспалительными цитокинами [42, 43].

Нейронспецифическая енолаза (NSE) представляет собой димерный цитоплазматический изофермент. Это одна из нескольких енолаз; обнаруживается в основном в нейрональных и нейроэндокринных тканях, но также в эритроцитах. Высокие концентрации NSE обнаружены в образцах сыворотки крови при гемолизе из-за его содержания в эритроцитах. NSE — внутриклеточный изофермент и высвобождается после апоптоза, первичным патологическим событием является апоптоз нейронов, а вторичным — выработка антител против высвобожденного NSE, что также может объяснить, почему у большинства детей повышен уровень NSE [44, 45].

Разрушение нейронов при расстройствах аутистического спектра носит очаговый, а не глобальный характер, как показано результатами многочисленных анатомо-патологических и генетических исследований, и весьма вероятно, что это определенные участки ЦНС ребенка с расстройствами аутистического спектра (например, префронтальная кора, перивентрикулярные области), вовлеченные в нейрогенез [36, 39, 43, 46].

В то же время данные посмертных исследований свидетельствуют, что примерно в 60% случаев расстройств аутистического спектра наблюдается увеличение синапсов (из-за чрезмерного формирования и/или отсутствия «обрезки» синапсов) и количества нейронов, что в большинстве случаев приводит к нарушению функции сетей; в исключительных случаях этим зональным избытком нейронов могут быть объяснены редкие и очень специализированные способности детей, у которых ранее был диагностирован синдром Аспергера [36].

Цитокины IL-6 и IFN-γ служат важнейшими диагностическими маркерами для оценки наличия или тяжести множественных патологических состояний, и у пациентов с расстройствами аутистического спектра наблюдался высокий уровень указанных маркеров в плазме крови [34, 36, 40]. В совокупности активация иммунных клеток и последующая коммуникация между цитокинами, такими как IL-6 и IFN-γ, играют важную роль в модуляции системной и центральной иммунной активности [47, 48].

Ранние сообщения предполагали сильную связь с высокими уровнями IL-6 и IFN-γ у пациенток с диагнозом расстройства аутистического спектра [45]. Важно отметить, что в контексте аутизма было отдельно показано, что IL-6 и IFN-γ регулируют ряд

процессов развития нервной системы, включая дифференцировку нервных стволовых клеток, рост, прорастание, передачу сигналов и активность и оба служат важными медиаторами нейровоспаления посредством регуляции активации резидентной микроглии, астроцитов, макрофагов и Т-клеток [43, 48].

Хотя основная роль IL-6 заключается в провоспалительной передаче сигналов, он также отвечает за развитие нервной системы и может вызывать активацию других компонентов иммунной регуляции [14, 36, 48]. IL-6 играет важную роль в естественной клеточной пролиферации, миграции и синаптических связях. Уровни IL-6, как правило, снижаются после выведения инфекции из организма, а его экспрессия/уровни в плазме крови указывают на продолжающееся воспаление в тканях [47, 48]. Примечательно, что наивные Т-клетки и Т-клетки памяти, которые дифференцируются в фенотип Th17, в значительной степени благодаря передаче сигналов IL-6 в сочетании с трансформирующим фактором роста β (TGF- β) и интерлейкином-23 (IL-23), секретируют высокие уровни IL-17 в дополнение к другим цитокинам [49].

Активированные Т-клетки также продуцируют большое количество IFN- γ , который обладает различной иммунной активностью в зависимости от типа клеток-мишеней. Необходимо подчеркнуть, что IFN- γ , секретируемый Т-лимфоцитами Th1, способствует провоспалительной активации макрофагов, которые, в свою очередь, секретируют провоспалительные цитокины (например, IL-12), запускающие пролиферацию Т-клеток Th1 и способствующие поддержанию дальнейшей продукции IFN- γ и IL-6 в иммунных клетках. IFN- γ также ответствен за подавление пролиферации Т-клеток Th2, регулирующих ингибирование обратной связи через IL-4 и IL-10, тем самым усиливая и закрепляя провоспалительную сигнализацию [44, 46, 49].

Заключение

Таким образом, при аутохтонном аутизме имеется многофакторный механизм нарушений, который включает изначальный старт неправильного каскада работы синаптогенеза, последующие изменения механизмов пластичности и контроля возбуждения/торможения в структурах ЦНС и развития нейровоспалительных изменений с нарушением работы астроцитарного комплекса. С учетом многих переменных и неоднородности представленных нарушений возникает очевидная разнородность в когорте аутистических расстройств по причинам (аутохтонные, синдромальные и экзогенные формы), клиническим проявлениям и вероятным исходам. С учетом ограниченных данных требуются дальнейшие исследования тонких механизмов, затронутых в патогенезе расстройств аутистического спектра, с целью обнаружения фармакологических точек воздействия на раннем этапе дезинтеграции работы ЦНС.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Belardinelli C., Raza M., Taneli T.* Comorbid Behavioral Problems and Psychiatric Disorders in Autism Spectrum Disorders. *J Child Dev Disord* 2016; 2: 11. DOI: 10.4172/2472-1786.100019
2. *Белоусова Е.Д., Заваденко Н.Н.* Эпилепсия и расстройства аутистического спектра у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018; 118(5–2): 80–85. [*Belousova E.D., Zavadenko N.N.* Epilepsy and autism spectrum disorders in children. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii* im. S.S. Korsakova 2018; 118(5–2): 80–85. (in Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro20181185280
3. *Guastello A.D., Lieneman C., Bailey B., Munson M., Barthele-Herrera M., Higham M. et al.* Case report: Co-occurring autism spectrum disorder (Level One) and obsessive-compulsive disorder in a gender-diverse adolescent. *Front Psychiatry* 2023; 14: 1072645. DOI: 10.3389/fpsy.2023.1072645
4. *Kim Y.R., Song D.Y., Bong G., Han J.H., Kim J.H., Yoo H.J.* Clinical characteristics of comorbid tic disorders in autism spectrum disorder: exploratory analysis. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2023; 17(1): 71. DOI: 10.1186/s13034-023-00625-8
5. *Chandler S., Carcani-Rathwell I., Charman T., Pickles A., Loucas T., Meldrum D. et al.* Parent-reported gastro-intestinal symptoms in children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2013; 43(12): 2737–2747. DOI: 10.1007/s10803-013-1768-0
6. *Goetting M.G., Reijonen J.* Pediatric insomnia: a behavioral approach. *Prim Care* 2007; 34(2): 427–435. DOI: 10.1016/j.pop.2007.04.005
7. *Chen H., Yang T., Chen J., Chen L., Dai Y., Zhang J. et al.* Sleep problems in children with autism spectrum disorder: a multicenter survey. *BMC Psychiatry* 2021; 21(1): 406. DOI: 10.1186/s12888-021-03405-w
8. *Boutros N.N., Lajiness-O'Neill R., Zillgitt A., Richard A.E., Bowyer S.M.* EEG changes associated with autistic spectrum disorders. *Neuropsychiatr Electrophysiol* 2015; 1: 3. DOI: 10.1186/s40810-014-0001-5
9. *Cohen S., Conduit R., Lockley S.W., Rajaratnam S.M., Cornish K.M.* The relationship between sleep and behavior in autism spectrum disorder (ASD): a review. *J Neurodevelop Disord* 2014; 6: 44. DOI: 10.1186/1866-1955-6-44
10. *Idring S., Rai D., Dal H., Dalman C., Sturm H., Zander E. et al.* Autism Spectrum Disorders in the Stockholm Youth Cohort: Design, Prevalence and Validity. *PLoS One* 2012; 7(7): e41280. DOI: 10.1371/journal.pone.0041280
11. The SPARK Consortium. SPARK: A US Cohort of 50,000 Families to Accelerate Autism Research. *Neuroview* 2018; 97: 488–493. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.01.015
12. *Cohen S., Conduit R., Lockley S.W., Rajaratnam S.M., Cornish K.M. et al.* The relationship between sleep and behavior in autism spectrum disorder (ASD): a review. *J Neurodevelop Disord* 2014; 6: 44. DOI: 10.1186/1866-1955-6-44
13. *Бобылова М.Ю., Печатникова Н.Л.* Генетика аутизма (Обзор зарубежной литературы). Русский журнал детской неврологии 2013; 8(3): 31–45. [*Bobylova M.Yu., Petchatnikova N.L.* Genetics of Autistic Disorder (Foreign Literature Review). *Russkii zhurnal detskoi nevrologii* 2013; 8(3): 31–45. (in Russ.)] DOI: 10.17650/2073-8803-2013-8-3-31-45
14. *Wei H., Zou H., Sheikh A.M., Malik M., Dobkin C., Brown W.T., Li X.* IL-6 is increased in the cerebellum of autistic brain and alters neural cell adhesion, migration and synaptic formation. *J Neuroinflammation* 2011; 8: 52. DOI: 10.1186/1742-2094-8-52
15. *Mercati O., Huguet G., Danckaert A., André-Leroux G.* CNTN6 mutations are risk factors for abnormal auditory sensory perception in autism spectrum disorders. *Molecular Psychiatry* 2017; 22(4): 625–633. DOI: 10.1038/mp.2016.61
16. *Чернов А.Н.* Патофизиологические механизмы развития аутизма у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120(3): 97–108. [*Chernov A.N.* Pathophysiological mechanisms of autism in children. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii* im. S.S. Korsakova 2020; 120(3): 97–108. (in Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro202012003197
17. *El-Ansary A., Al-Ayadhi L.* GABAergic/glutamatergic imbalance relative to excessive neuroinflammation in autism spectrum disorders. *J Neuroinflammation* 2014; 11: 189. DOI: 10.1186/s12974-014-0189-0
18. *Li Q., Chen C.F., Wang D.Y., Lü Y.T., Huan Y., Fang S.X. et al.* Changes in growth factor levels in the cerebrospinal fluid of autism patients after transplantation of human umbilical cord blood mononuclear cells and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells. *Genet Mol Res* 2016; 15(2). DOI: 10.4238/gmr.15027526
19. *Nedergaard M., Goldman S.A.* Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. *Science* 2020; 370(6512): 50–56. DOI: 10.1126/science.abb8739
20. *Chen H., Yang T., Chen J., Chen L., Dai Y., Zhang J. et al.* Sleep problems in children with autism spectrum disorder: a multicenter survey. *BMC Psychiatry* 2021; 21(1): 406. DOI: 10.1186/s12888-021-03405-w
21. *Jessen N.A., Munk A.S., Lundgaard I., Nedergaard M.* The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochem Res* 2015; 40(12): 2583–2599. DOI: 10.1007/s11064-015-1581-6
22. *Xie L., Kang H., Xu Q., Chen M.J., Liao Y., Thiyagarajan M. et al.* Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* 2013; 342(6156): 373–377. DOI: 10.1126/science.1241224
23. *Reddy O.C., Van der Werf Y.D.* The Sleeping Brain: Harnessing the Power of the Glymphatic System through Lifestyle Choices. *Brain Sci* 2020; 10(11): 868. DOI: 10.3390/brainsci10110868
24. *Hablit L.M., Nedergaard M.* The Glymphatic System: A Novel Component of Fundamental Neurobiology. *J Neurosci* 2021; 41(37): 7698–7711. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0619-21.2021
25. *Kress B.T., Iliff J.J., Xia M., Wang M., Wei H.S., Zeppenfeld D. et al.* Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Ann Neurol* 2014; 76(6): 845–861. DOI: 10.1002/ana.24271
26. *Wang M., Ding F., Deng S., Guo X., Wang W., Iliff J.J. et al.* Focal Solute Trapping and Global Glymphatic Pathway Impairment in a Murine Model of Multiple Microinfarcts. *J Neurosci* 2017; 37(11): 2870–2877. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2112-16.2017
27. *Erickson M.A., Hartvigsen P.E., Morofuji Y., Owen J.B., Butterfield D.A., Banks W.A.* Lipopolysaccharide impairs amyloid β efflux from brain: altered vascular sequestration, cerebrospinal fluid reabsorption, peripheral clearance and transporter function at the blood-brain barrier. *J Neuroinflammation* 2012; 9: 150. DOI: 10.1186/1742-2094-9-150
28. *Verheggen I.C.M., Van Boxtel M.P.J., Verhey F.R.J., Jansen J.F.A., Backes W.H.* Interaction between blood-brain barrier and glymphatic system in solute clearance. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 90: 26–33. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.03.028
29. *Plog B.A., Dashnaw M.L., Hitomi E., Peng W., Liao Y., Lou N. et al.* Biomarkers of traumatic injury are transported from brain to blood via the glymphatic system. *J Neurosci* 2015; 35(2): 518–26. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3742-14.2015
30. *McGeer P.L., McGeer E.G.* Local neuroinflammation and the progression of Alzheimer's disease. *J Neurovirol* 2002; 8(6): 529–538. DOI: 10.1080/13550280290100969
31. *Патлай Н.И., Сотников Е.Б., Тучина О.П.* Роль микроглиальных цитокинов в модуляции нейрогенеза

- во взрослом мозге. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2020; 5(15): 23. [Pailai N.I., Sotnikov E.B., Tuchina O.P. Role of microglial cytokines in modulating neurogenesis in the adult brain. Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy 2020; 15: 23. (in Russ.)] DOI: 10.17513/mjprfi.13062
32. Солнцева Е.И., Rogozin П.Д., Скребицкий В.Г. Метаботропные глутаматные рецепторы первой группы (mGluR1/5) и нейродегенеративные заболевания. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2019; 13(4): 54–64. [Solntseva E.I., Rogozin P.D., Skrebitsky V.G. Group I metabotropic glutamate receptors (mGluR1/5) and neurodegenerative diseases. Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii 2019; 13(4): 54–64. (in Russ.)] DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.8
 33. Canitano R. Epilepsy in autism spectrum disorders. Eur Child Adolesc Psychiatry 2007; 16(1): 61–66. DOI: 10.1007/s00787-006-0563-2
 34. Vargas D.L., Nascimbene C., Krishnan C., Zimmerman A.W., Pardo C.A. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. Ann Neurol 2005; 57(1): 67–81. DOI: 10.1002/ana.20315
 35. Abrahams B.S., Geschwind D.H. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. Nat Rev Genet 2008; 9(5): 341–55. DOI: 10.1038/nrg2346
 36. Wei H., Zou H., Sheikh A.M., Malik M., Dobkin C., Brown W.T. et al. IL-6 is increased in the cerebellum of autistic brain and alters neural cell adhesion, migration and synaptic formation. J Neuroinflammation 2011; 8: 52. DOI: 10.1186/1742-2094-8-52
 37. Mrak R.E., Griffin W.S. The role of activated astrocytes and of the neurotrophic cytokine S100B in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 2001; 22(6): 915–922. DOI: 10.1016/s0197-4580(01)00293-7
 38. Abboud T., Rohde V., Mielke D. Mini review: Current status and perspective of S100B protein as a biomarker in daily clinical practice for diagnosis and prognosticating of clinical outcome in patients with neurological diseases with focus on acute brain injury. BMC Neurosci 2023; 24: 38. DOI: 10.1186/s12868-023-00807-2
 39. Chang Q., Yang H., Wang M., Wei H., Hu F. Role of Microtubule-Associated Protein in Autism Spectrum Disorder. Neurosci Bull 2018; 34(6): 1119–1126. DOI: 10.1007/s12264-018-0246-2
 40. Zheng Z., Zheng P., Zou X. Peripheral Blood S100B Levels in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Autism Dev Disord 2021; 51(8): 2569–2577.
 41. Голубова Т.Ф., Цукурова Л.А., Корсунская Л.Л., Осипян Р.Р., Власенко С.В., Савчук Е.А. Белок S100B в крови детей с расстройствами аутистического спектра. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019; 119(12): 76–83. [Golubova T.F., Tsukurova L.A., Korsunskaya L.L., Osipyann R.R., Vlasenko S.V., Savchuk E.A. S100B protein in the blood of children with autism spectrum disorders. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova 2019; 119(12): 76–83. (in Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro201911912176
 42. Di Sante G., Amadio S., Sampaiolese B., Clementi M.E., Valentini M., Volontè C. et al. The S100B Inhibitor Pentamidine Ameliorates Clinical Score and Neuropathology of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Mouse Model. Cells 2020; 9(3): 748. DOI: 10.3390/cells9030748
 43. Ottum P.A., Arellano G., Reyes L.I., Iruretagoyena M., Naves R. Opposing Roles of Interferon-Gamma on Cells of the Central Nervous System in Autoimmune Neuroinflammation. Front Immunol 2015; 6: 539. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00539
 44. Никитина Е.А., Новиков В.А. Роль нейронспецифической енолазы в патогенезе гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей. Практическая медицина 2022; 20: 29–33. [Nikitina E.A., Novikov V.A. Role of neuron-specific enolase in the pathogenesis of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. Prakticheskaya meditsina 2022; (20): 29–33. (in Russ.)] DOI: 10.32000/2072-1757-2022-5-29-33
 45. Heuer L.S., Croen L.A., Jones K.L., Yoshida C.K., Hansen R.L., Yolken R. et al. An Exploratory Examination of Neonatal Cytokines and Chemokines as Predictors of Autism Risk: The Early Markers for Autism Study. Biol Psychiatry 2019; 86(4): 255–264. DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.04.037
 46. Tang G., Gudsnuk K., Kuo S.H., Cotrina M.L., Rosoklija G., Sosunov A. et al. Loss of mTOR-dependent macroautophagy causes autistic-like synaptic pruning deficits. Neuron 2014; 83(5): 1131–1143. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.07.040
 47. Monastero R.N., Pentyala S. Cytokines as Biomarkers and Their Respective Clinical Cutoff Levels. Int J Inflam 2017; 2017: 4309485. DOI: 10.1155/2017/4309485
 48. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. Cold Spring Harb Perspect Biol 2014; 6(10): a016295. DOI: 10.1101/cshperspect.a016295
 49. Bae H., Barlow A.T., Young H., Valencia J.C. Interferon γ : An Overview of Its Functions in Health and Disease. In Encyclopedia of Immunobiology. Editor Ratcliffe M.J.H. Academic Press: Oxford, 2016; pp. 494–500. DOI: 10.1016/B978-0-12-374279-7.10006-2

Поступила: 22.03.24

Received on: 2024.03.22

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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