

АУТИЗМ. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ

Лекция
Е.Я. Гречанина

директор Украинского института клинической генетики ХНМУ,
генеральный директор Харьковского специализированного медико-генетического центра, заведующая кафедрой медицинской генетики ХНМУ, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор.

Вступление

Генетические основы многих болезней человека с высочайшей степенью успеха изучены последние 20 лет. Это инициировало признание ВОЗ, что основой соматического, психического и репродуктивного здоровья является геномное здоровье (рис.1). Возможно, такой длительный период признания был необходим, т.к. наука развивалась революционно и плоды ее развития позволили материализовать полученные результаты.



Рисунок 1 – Геномное здоровье

По мнению Н.У. Zoghbi et A.L. Beaudet (2010) изучение взаимоотношений генотипа и фенотипа бросает вызов клиницистам и исследователям к сотрудничеству, поскольку некоторые клинические наблюдения все еще не поддаются объяснению.

Расшифровка генома стала первой чрезвычайной победой в прочтении нормальной и патологической анатомии генетической информации. Поскольку дуализм определяет сущность многих проблем, стремление ученых познать нормальную и патологическую физиологию генома было логичным.

Вскрыта роль эпигенома (изменений генетической информации без изменений последовательности нуклеотидов ДНК) и трудом многих исследователей доказано, что основой большого числа наследственных болезней являются эпигенетические мутации, которые могут изменять метилирование ДНК.

По свидетельству С.Д. Эллиса (2010) взаимоотношения между геномом и эпигеномом человека расширили ассортимент типов молекулярных событий, которые вызывают заболевания человека. Они могут быть мутациями *de novo* (возникшими впервые) или унаследованными из предыдущих поколений, генетическими или эпигенетическими и могут быть результатом влияния внешнесредовых факторов. Появление убедительной информации о том, что внешние факторы (прежде всего - характер питания) изменяют эпигеном приблизило нас к пониманию патогенеза мультифакториальных заболеваний человека – неврологических, психических, сердечно-сосудистых и других нарушений.

Доказано, что психические нарушения материальны, к этому пониманию привел нас достаточно продолжительный профессиональный путь и современные данные мировой литературы.

Перед нами сегодня стоят проблемы тысячи детей с аутизмом. Как говорит Френсис Коллинз (2011), секвенировавший геном, «... у нас нет альтернативы – мы должны прямо взглянуть на стоящие перед нами проблемы, постараться выяснить все тонкости, учесть точку зрения всех, кого это касается, и сделать все возможное для достижения согласия. Необходимость добиться здесь успеха – еще одна причина, на которой нам нужно примирить нынешний антогонизм между разными точками видения проблемы, и чем скорее, тем лучше. Пусть в обсуждении звучат (все) голоса, пусть стремятся к взаимопониманию, а не стараются перекричать друг друга».

Аутизм (А) становится одной из глобальных проблем человечества. На нем замкнулись многочисленные стороны самой жизни – и физической, и духовной. Он требует от нас срочного развития и внедрения новой парадигмы медицины 4-х «Р» - предиктивной, прогностической, профилактической, партнерской.

Родители детей с аутизмом и врачи становятся партнерами. И чем скорее это партнерство закрепится, тем быстрее будет решена проблема. Родители – круглосуточные дежурные у своих детей, поэтому их информация бесценна, хотя порой требует врачебной коррекции. Как только установится резонанс между партнерами, заговорит очередной «аутенок».

Врач, получивший информацию из анализа и оценки фенотипа пациента, должен стать во главе треугольника «ребенок-родители-врач» со всей вытекающей ответственностью в процессе поиска истины. С этих позиций я позволяю себе проанализировать наш путь к пониманию аутизма и стремлению помочь семье.

Каждый, кто услышит нас, будет услышан нами.

В повседневной деятельности клинического генетика возраждается персонализированная медицина. Прошли многие годы научных поисков клинических генетиков, уточняющих диагноз наследственной патологии, прежде чем появилась новая парадигма медицины.

Признание ВООЗ дало возможность увидеть все формы наследственной патологии с позиций нарушенного взаимодействия всех составляющих геномного здоровья (рис.1).

Мы поставили перед собой цель изучить роль измененного генетического и эпигенетического статуса в развитии аутизма, разработать персонализированный подход к патологии, в которой как в зеркале отражается нарушенное взаимодействие и, исходя из этой позиции, выстроить алгоритм диагностики и схему патогенетического и симптоматического лечения. Настоящая лекция является первой в цикле лекций об аутизме. Последующие лекции будут представлены ведущими специалистами Украины по проблеме аутизма. С нашей точки зрения организация цикла в рамках уважаемого издания – адекватный путь для получения новых знаний и эффективной помощи семьям.

Аутизм - определение понятия, причины, патогенез

Аутизм – гетерогенный синдром, который характеризуется нарушениями в 3 центральных доменах (фр. *Domaine*- — область):

1. Социальное взаимодействие.
2. Речь.
3. Круг интересов.

Аутизм – наиболее тяжелый результат группы нарушений развития нервной системы, который относится к расстройствам **аутистического спектра (ASD)**.

Частота распространенности **ASD 37 на 10000**. Преобладают мальчики, особенно в клинически тяжело выраженных случаях. Частота аутизма **13 на 10 000**. Соотношение у мужчин и женщин **4:1** (при тяжелых формах **1:1**). Частота синдрома Аспергера 2,6:10 000. Соотношение у мужчин и женщин 8:1.

По мнению Amy Yasko (2010) основной характер современных знаний об ASD – их неопределенность. Необходимо много параллельных подходов для того, чтобы понять генетические факторы, которые лежат в основе ASD:

1. Исследование всего генома;
2. Ассоциативные исследования;
3. Выявление мутаций;
4. Расширение клиничко-генетического обследования пробандов и их родственников.

В настоящее время интенсивные молекулярные исследования показали, что аутизм может быть ассоциирован с мутациями в генах, несущих информацию о нейротрансмиттерах, белков, отвечающих за их транспорт, генов рецепторов постсинаптических клеток, белков, контролирующих межклеточные взаимодействия и миграцию нейронов во время развития мозга, а также принимающих участие в эпигенетической регуляции генной экспрессии. Существует несколько гипотез об этиологии аутизма (А). Среди них –

предположение об избытке нейронов, ведущем к увеличению числа локальных связей в ключевых участках мозга (Courchesne E. et al., 2007); о нарушении нейромиграции на ранних стадиях эмбриогенеза (Schmitz C. et al., 2008); о разбалансировке возбуждительно-тормозных сетей (Persico A.M., et al., 2006); о нарушении формирования синапсов и дендритных шипиков при взаимодействии с регуляторной системой клеточной адгезии (нейрексины – нейролигины) или из-за сбоя в регулировке синтеза синаптических белков, которая сама по себе может сочетаться с эпилепсией (Süthof T.C., 2008; Kellecher R.G. et al.; 2008, Tuhman R. et al., 2008). Как вариант гипотез о происхождении А рассматривается и нарушение иммунной активности в критических периодах онтогенеза (Ashwood P. et al., 2006); повышенный уровень серотонина (Penn H.E., 2006); изменения уровней гармонов роста (Hughes I.R., 2008); возможная вовлеченность метаболических нарушений (Manzi V. et al., 2008, Гречанина Ю.Б., 2012, 2013).

Установлена генетическая основа аутизма. Об этом свидетельствует рост количества публикаций, подтверждающих, что мутации или структурные изменения в любом из нескольких генов, могут значительно увеличить риск заболевания.

Получены данные, которые свидетельствуют о том, что, если у ребенка установлен аутизм, то риск для семьи в 25 раз выше. У сибсов и родителей больного ребенка более вероятно, чем в контрольной группе, наблюдаются тонкие когнитивные поведенческие особенности, которые подобны тем, что наблюдаются у пробандов.

Стало общепризнанным, что такое генетическое явление как однородительская дисомия (у пациентов отмечено наследование обеих гомологичных хромосом от одного и того же родителя) как и измененные ДНК – модификации (эпигенетические мутации, которые могут изменять метилирование ДНК), является молекулярной основой целого ряда неврологических нарушений, в том числе и аутизма. При этом и эпигенетические и генетические мутации могут приводить к одному и тому же фенотипу. По мнению Н.У. Zoghbi et A.L. Beaudet (2010) это происходит потому, что генетические мутации нарушают функцию гена, неправильно регулируемую в тех случаях, когда на данный локус влияют эпигенетические дефекты.

Независимые исследования близнецов показывают конкордантность для монозиготных близнецов 70-90 %, для дизиготных близнецов - от 0 до 10%.

Многочисленные молекулярные исследования генов, проведенные у пациентов с аутизмом, показывают, что ни одного молекулярного объяснения еще не достаточно для понимания этиологии аутизма. Многие исследователи указывают на системный характер нарушений в развитии ASD. Предполагается, что различные молекулярные события существуют на уровне систем. Различное влияние материнской и отцовской 15q11 при ASD является важным подтверждением цитогенетических нарушений.

В последние годы обнаруживается все большее число синдромов, ассоциированных с аутизмом (табл. 1).

Таблица 1

Синдромы ассоциированные с ASD

№ п/п	Синдромы	Гены, ассоциированные с синдромами	Пропорции пациентов с синдромами, сопровождающиеся ASD	Пропорции пациентов с ASD, которые имеют указанные симптомы
1	15q dup Синдром Ангельмана	UBE3A (и другие)	>40	1,2%
2	16p11 del	Ген неизвестен	высокая	- 1%
3	22q del	SHANK3	высокая	- 1%
4	Синдром кортикальной дисплазии, фокальной эпилепсии	CNTNAP2	~ 70%	редкие
5	Синдром хрупкой X-хромосомы	FMR1	25% мужчин; 6% - женщин	1-2%
6	Гобарт синдром	GOUBIRT, многие локусы	25%	редкие
7	Пототского-Любского синдром	хромосомы uos 17 p 11	~ 90%	не известно
8	Смита-Лемли-Опица синдром		50%	редкие
9	Синдром Ретта		Все индивидуумы, имеющие синдром Ретта	~ 0,5%
10	Тимоти синдром		60-80 %	не известно
11	Туберозный склероз		20%	~ 1%

Все большее значение приобретает в связи с системным характером патологии изучение генного полиморфизма. Генный полиморфизм – генетическое событие, при котором изменяется строение генов и это влияет на функцию белков. Если изменяется лишь одна буква в генетическом коде, это называется однонуклеотидным полиморфизмом. Примером такого полиморфизма является полиморфные варианты генов ферментов фолатного цикла, который приобретает все больший интерес из-за его участия в эпигенетическом процессе метилирования ДНК.

В таблице 2 Г.Р. Акапян (2012) систематизировала фено- и генотипические корреляции указанных полиморфизмов. В таблице отражены лишь общие ассоциации. На самом деле за каждым из приведенных участников системы фолатного цикла стоят глубочайшие и тончайшие взаимоотношения со всеми составляющими метаболизма.

Таблица 2

Генетический полиморфизм ферментов обмена гомоцистеина

Название фермента	Ген	Кофермент	Мутации	Заболевания
Метилтетрагидрофолат-редуктаза	MTHFR	Vit.B9 Vit.B6 Vit.B2	C677T (Ala to Val) A1298C (Asp to Gly)	Тромбоэмболия Дефекты нервной трубки Сахарный диабет Рак
Метионинсинтаза	MTR	Vit.B12	A2756G	Тромбоэмболия Колоректальный рак Злокачественные лимфомы
Метионинсинтаза редуктаза	MTRR		A66G	Сердечно-сосудистые
Цистатионин-β-синтаза	CBS	Vit.B6	Ile to Thr Gly to Ser	Гомоцистинурия
Цистатионин -γ-лиаза	CSE / CBL			Врожденная цистатионинурия
Метионин аденозилтрансфераза	MAT I / III			Гиперметионинемия
Глицин N-метилтрансфераза	GNMT			Патология печени
S-Аденозил-гомоцистеин гидролаза	SAHH			Задержка психического развития, неврологические отклонения, гепатит, миопия

Известно, что все биохимические процессы в клетке осуществляются с помощью циклов, среди них фолатный цикл, который приобрел позиции

ключевого: метаболизм фолатов является основой метаболизма клетки (Е.Я.Гречанина и соавт., 2009; Г.Р. Акопян, 2012).

Отечественные исследователи (Е.Я. Гречанина и соавт., 2009-2013; Г.Р. Акопян, 2011-2012; Ю.Б. Гречанина, 2012; В.А. Гусар, 2011; Д.А Микитенко, 2011) глубоко изучили проблему полиморфизма генов фолатно-метионинового цикла. Исследователям удалось установить важнейшие закономерности влияния характера полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла и на здоровье, и на болезни человека. В частности, удалось установить, что гипергомоцистеинемия обнаруживается у каждого третьего из обследованных пациентов с ИБС и преэклампсией; установлены высоко вероятные генотипы предрасположенности к гомотеин-ассоциированной тромбофилии при условии их оценки по 4-ом полиморфным локусам MTHFR C677T_A1298C / MTR 2756 AG / MTRR 66 AG: CT_AA/AA/GG, CT_AC/AA/GG, CC_AA/AA/GG, CT_AC/AA/AA, CC_AC/GG/GG, CC_AC/AA/AG, CC_AA/AA/AG; риск развития гипергомоцистеинемии вероятно ассоциируется с носительством AA генотипа MTR и GG генотипа MTRR; носителям 4-х и больше мутантных аллелей MTHFR, MTR, MTRR показан мониторинг содержания гомотеина в плазме крови; доказана необходимость верификации гипергомоцистеинемии с применением теста нагрузки с метионином.

Разрушение белков путем мультимеризации и преципитации и смена их антигенных возможностей способствует хронизации болезни независимо от уровня гомотеина. Нам удалось в 2008 году совместно с зарубежными исследователями R. Matalon, K. Michals-Matalon, G. Bhatia, A. V. Burlina, A. P. Burlina, C. Braga, L. Fiori, M. Giovannini, E. Grechanina, P. Novikov, J. Grady, S. K. Tying, F. Guttler установить частоты указанных полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла в Украине и определить высокую степень ассоциации с различной наследственной и не наследственной патологией. Было высказано предположение о глобальном влиянии обмена метионина на биосинтез белков и полифункциональный характер этого цикла. Такое предположение подкреплялось утверждением A. Bender et al. 2008, что аминокислота метионин играет значительную роль в эволюции, она накопилась в белках дыхательной цепи митохондрий и выступает в роли естественного антиоксиданта (рис. 2, рис. 3).



Рисунок 3 – Патогенез влияния гомотеина (по Г.Р.Акопян)

В результате митохондрии изменили свой генетический код. Это генетическое событие определило взаимосвязь двух геномов – ядерного и митохондриального и значительное взаимное влияние двух видов обмена – энергетического и метионинового (аминокислотного), что сказывается на характере клинических признаков у пациентов, в том числе и с аутизмом.

В этом цикле осуществляется:

- синтез нуклеиновых кислот;
- синтез биологически активных веществ: адреналина, мелатонина, креатинина, фосфолипидов, полиаминов (спермитидины и спермины) и глютаминовой кислоты, дигидро-тетрагидробиптерина, оксида азота;
- эпигенетические изменения ДНК (метилование), РНК, хроматина, аминокислот, белков, липидов (таб. 3).

В настоящее время стало очевидно, что если в организме человека активность фермента фолатного цикла – метилентетрагидрофолатредуктазы снижена, это приводит к нарушению метилирования (включения и выключения генной активности) и тогда запускаются многие наследственные и мультифакториальные синдромы.

Таблица 3

**Частоты генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов
C677T MTHFR И A66G MTRR (n=4586)**

Полиморфизмы	Генотипы и аллели	Популяционная выборка n=200, %	Выборка пациентов n=4586,%	Ожидаемая частота генотипов, %
<i>C677T MTHFR</i>	CT	40.7	1994/43,48	1926.12/ 42
	TT	7.04	416/9,07	412.74/ 9
	CC	52.26	2175/47,42	2247.14/ 49
	T	27.39	30.81	
<i>A66G MTRR</i>	AG	43.0	2015/43,93	2248,05/ 49
	GG	35.5	1615/35,21	1490,0/ 32,5
	AA	21.5	955/20,82	847,95/ 18,5
	G	57.0	57.18	
<i>A2756G MTR (965)</i>	AG		334/34,61	341,8/ 35,4
	GG		55/5,69	51,0/ 5,3
	AA		552/57,20	572,2/ 59,3
	G		23.00	

Нами была высказана и подтверждена гипотеза: недостаточность метильных групп вследствие снижения активности ферментов фолатного цикла может влиять на эпигенетический статус, приводя к запуску эпигенетических нарушений. В сложном механизме регуляций активности генома значительную роль играют

эпигенетические модификаторы. Снижение активности ферментов фолатного цикла и недостаточность кофакторов сопровождается нарушением метилирования, а дефект работы донора метильных групп – метионина, влечет за собой длинную цепь генетических событий, в которые вовлечены полиморфные аллели и гены, которые регулируют метаболизм фолатов и влияют на фенотипические проявления мутаций.

Метилирование биологически активных веществ систематизировано в многочисленных работах и нашло отражение в схемах 1,2, построенных Г.Р. Акопян (2012).

Схема 1



AMP — аденозинмонофосфат, GSH - глутатион, CTH — цистатионин-γ-лиаза, S-AM — S-аденозилметионин, MTA — метилтиоаденозин, BHMT — бетаин-гомоцистеин-метилтрансфераза, DHFR — дегидрофолат редуктаза, DTMP — деокситимидин монофосфат, SHMT — серин гидроксиметилтрансфераза, TS — тимидилат синтаза, DMG — диметилглицин, MS - метионинсинтаза, THF - тетрагидрофолат

Фолатно-метиониновый цикл

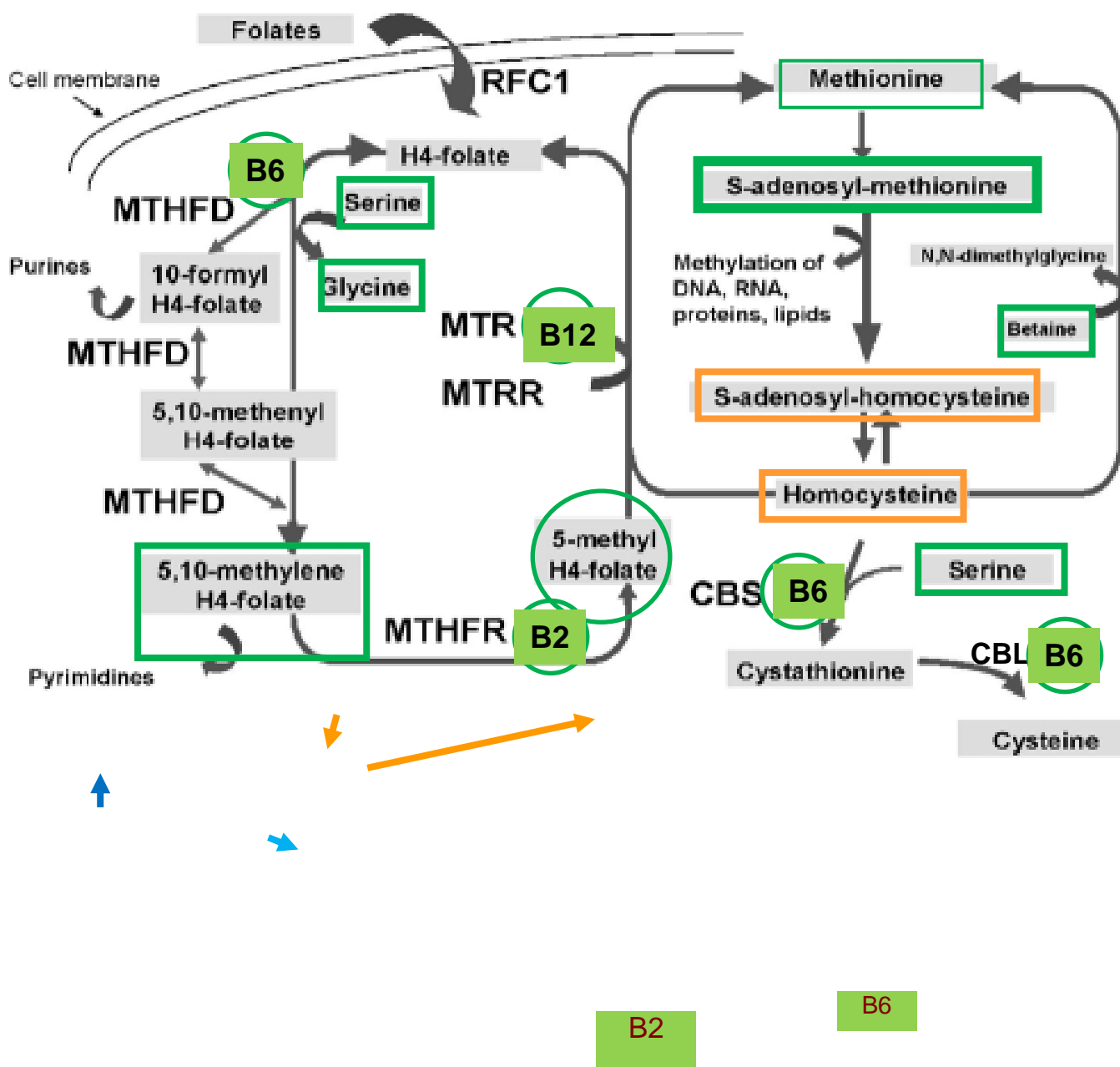


Рисунок 4 - Последствия разрушения белков путем мультимеризации и преципитации и изменение их антигенных свойств, что способствует хронизации болезни независимо от уровня гомоцистеина

Степень развития гипергомоцистеинемии зависит от содержания в рационе фолиевой кислоты, кобаламина (В12), пиридоксина (В6), рибофламина (В2), серина, глицина, холина, бетаина, цистеина (рис.4).

Как видно из представленных схем, все реакции метионинового цикла связаны с транссульфатированием гомоцистеина, а бетаин выступает донором метильных групп в реакции реметилирования гомоцистеина при участии бетаин-гомоцистеин-метилтрансферазы.

Метилирование признано главным модификатором генома, центральным путем всех метаболических событий в жизнедеятельности организма.

Оптимизация функции метилирования по мнению А. Yasko (2010) становится моделью для управления генетическим полиморфизмом, который оказывает влияние на многие важные биологические события в организме.

Функция метилирования:

- Метилирование ДНК необходимо для поддержания дифференциальной экспрессии отцовской и материнской копии генов, подверженных геномному импринтингу.
- Для стабильного сайленсинга генов на неактивной Х-хромосоме.
- От метилирования ДНК зависят стабильная транскрипционная репрессия провирусных геномов и эндогенных ретротранспозонов.
- Метилирование ДНК участвует в установлении и поддержании тканеспецифичных паттернов экспрессии генов в ходе развития.
- Отсутствие метилирования ДНК уменьшает надежность поддержания числа хромосом, что приводит к хромосомным aberrациям.
- Гипометилирование ДНК вследствие воздействия ингибиторов ДНК-метилтрансферазы приводит в эксперименте к исправлению некоторых форм опухолей.
- Образование других типов опухолей усиливается при гипометилировании ДНК.

Целостность систем метилирования определяет в значительной степени геномное, а значит и психическое, и физическое и репродуктивное здоровье. Появились исследования, которые проливают свет на то, как факторы внешней среды могут индуцировать эпигенетические изменения, которые могут иметь длительные биологические эффекты (En Li, Adrian Vira, 2010). Ehrlich, 2003; Dobge et al, 2005 установили, что мутации DNMT3B у пациентов с синдромом ICF или инактивация Dnmt 3b у мышей приводят к различным хромосомным aberrациям (структурным и числовым). Высказано предположение, что метилирование ДНК вносит вклад в точное расхождение хромосом и в его

отсутствие (гипометилирование, деметилирование) чаще имеет место нерасхождение, приводящее к хромосомным нарушениям.

Альтернативная возможность состоит в том, что метилирование ДНК может подавлять экспрессию и рекомбинацию ретротранспозонов в геноме млекопитающих, тем самым, защищая хромосомы от вредностей рекомбинации.

Идентификация нарушений фолатного цикла включает: определение наследственной мальабсорбции фолиевой кислоты, вызванной мутациями в гене, кодирующем транспортер фолиевой кислоты; дефицит формиминотрансферазы, вызванный мутацией в гене FTCD; дефицит метилентетрагидрофолат редуктазы, вызванный мутацией в гене MTHFR; дефицит функциональной метионин синтазы, как результат мутаций в гене MTR, поражающих именно метионин-синтазу (cblG) или мутаций, поражающих белок метионин синтазы редуктазы (cblE из-за мутации в гене MTRP); церебральный дефицит фолиевой кислоты, вызванный мутациями в гене folr1; дефицит трехфункционального фермента, содержащего метилентетрагидрофолат дегидрогеназу, метилентетрагидрофолат циклогидролазу и формилтетрагидрофолат синтазу, вызванный мутациями в гене MTHFD1 (Мак Гилл, Розенблатт и д-р Вотчинс).

Нами отмечено, что гомозиготный характер полиморфизма означает более выраженную степень снижения активности фермента. Но гомозиготный генотип и гомозиготный компаунд нескольких полиморфизмов встречается реже, чем все другие комбинации генотипа. Клиническая выраженность при таких генотипах не всегда адекватна количеству вовлеченных копий. Если человек является носителем специфической мутации, то это не всегда означает, что активность определенной функции обязательно снизится: SNP являются индикаторами потенциальных проблемных областей, которые могут проявляться самостоятельно или под влиянием триггеров или взаимодействия генов. Ниже приводится краткая информация о генах, которые включены в комплексную панель анализа метилирования при аутизме (Amy Yasko, 2010).

Мутации и SNP

Генные мутации – изменения затрагивающие последовательность одного гена. Мутации отличаются по размеру – они могут затрагивать от одной пары оснований до больших сегментов хромосом. Однонуклеотидные полиморфизмы это небольшие генетические изменения или варианты, которые могут возникать в последовательности ДНК. Генетический код обозначается 4-мя «буквами» (А, Ц, Г, Т), и SNP вариант происходит вследствие замены одного нуклеотида на другой.

Наличие мутаций в генах, которые кодируют ферменты, оказывает влияние на степень их активности. При этом гомозиготные мутации затрагивают обе копии гена, гетерозиготные мутации - только одну из копий гена. Каждый из нас имеет две копии каждого гена, полученного от каждого из родителей. Некоторые мутации повышают активность ферментов (такие как CBS), в то время как другие могут снижать активность (такие как MTHFR 677, 1298, COMT).

Amy Yasko, 2010 систематизировала функции SNP, участвующих в фолатном цикле.

Полиморфный вариант гена COMT V158M, H62H, 61

Основной функцией этого гена является участие в расщеплении дофамина. Дофамин – это нейротрансмиттер, принимающий участие в формировании поведенческих реакций и внимания. Дофамин способствует появлению приятных ощущений, влияет на процессы мотивации и обучения. Дофамин вырабатывается во время позитивного мышления. COMT, подвергаясь расщеплению, приводит к образованию другого нейротрансмиттера – норэпинефрина. COMT также вовлекается в соответствующие преобразования эстрогенов в организме. Активность COMT часто ассоциируют с чувствительностью к боли. Гомозиготы COMT могут быть более чувствительны к боли.

Полиморфный вариант гена VDR/Taq and VDR/Fok (витамин D рецептор).

Панель содержит часть рецепторов витамина D, Taq а также Фок сайтов. В то время как изменение Фок было связано с регуляцией сахара в крови, изменения Taq может повлиять на уровень дофамина. По этой причине важно исследовать композицию COMT и VDR / Taq и делать выводы на основе совокупности результатов этих двух участков.

Полиморфный вариант гена MAO A R297R (моноаминоксидаза А):

Мао участвует в расщеплении нейромедиатора серотонина и дофамина в организме. Уровень Мао связан с настроением, дисбаланс уровня серотонина ассоциируют с депрессией, агрессией, тревогой. Мао А локализован на X хромосоме и считается X-сцепленным признаком, который не проявляется у мужчин. Так как X-хромосома к мужчине может прийти только от матери, это означает, что Мао-мутации отца (или их отсутствие) не играет роли у сына. У женщин одна хромосома наследуется от каждого из родителей, генетики, как правило, отражают Мао-статус обоих родителей.

Полиморфный вариант гена ACAT 102 (ацетил коэнзим А ацетилтрансфераза):

АСАТ играет роль в липидном обмене, способствует предотвращению накопления избыточного холестерина в определенных частях клетки в организме. АСАТ также участвует в образовании энергии в организме, способствует распаду белков, жиров и углеводов из пищи, полученная энергия, будет использоваться в жизнедеятельности. Отсутствие АСАТ также может привести к истощению В12, который необходим в цикле метилирования.

Полиморфный вариант гена ACE (ангиотензин конвертирующий энзим ACE):

Различные факторы, в том числе и питание, могут влиять на активность гена ACE, изменения которого могут привести к повышенному артериальному давлению. Повышенная активность ACE может быть связана с повышенной тревожностью, снижением памяти и процесса обучения, привести к выведению минералов в организме из-за снижения экскреции натрия в моче и повышенного выведения калия. В ситуации хронического стресса может привести к дополнительным накоплениям натрия и увеличению экскреции калия, которое происходит, если почки функционируют должным образом. В том случае если, функция почек нарушена, это может привести к удержанию калия в организме.

Полиморфный вариант гена *MTHFR A1298C, C677T, 3* (метилентетрагидрофолатредуктаза):

Продукт гена *MTHFR* находится на критической точке в цикле метилирования. Участвует в нормализации уровня гомоцистеина. Некоторые мутации в гене *MTHFR* ассоциированы с риском сердечно-сосудистых заболеваний, рака, могут играть роль в уровне нейромедиаторов серотонина и дофамина, а общее число сочетаний с различной патологией человека превышает 600 наименований нозологических единиц заболеваний.

Полиморфный вариант гена *MTR A2756G/MTRR A66G, H595Y, K350A, R415T, S257T, 11* (метионинсинтеза/ метионинсинтаза редуктаза):

Эти два продукта гена работают вместе, и участвуют в превращении гомоцистеина в метионин. Повышенные уровни гомоцистеина являются факторами риска при ряде патологий, включая болезни сердца, Альцгеймера и еще 156 нозологических единиц. Как и в случае с *COMT* и *VDR / Taq*, *MTR* и *MTRR* следует изучать в паре друг с другом. Мутации в *MTR* могут увеличивать активность продукта этого гена так, что это приводит к большей потребляемости *B12* в качестве фермента. С другой стороны, последние публикации показывают, что *A66G* мутации в *MTRR* снижает активность фермента. Независимо от того, какая теория правильна, нарушение цикла *B12* или активности функции метилирования в этой точке, в итоге во всех случаях используют *B12* в качестве кофактора.

Полиморфный вариант гена *MNMT 1,2,4,8* (бетаин гомоцистеин метилтрансфераза):

Продукт этого гена занимает центральное место в коротком пути метилирования, осуществляет реметилирование гомоцистеина в метионин. Деятельность продукта этого гена может влиять на возникновение стресса, на уровень кортизола и норэпинефрина.

Полиморфный вариант гена *MNCS 1,2,19* (S аденозилгомоцистеин гидролаза):

Различные мутации в *MNCS* могут влиять на уровни гомоцистеина, а также аммиака в организме.

Полиморфный вариант гена *MNCS C699T, A360A, N212N* (цистатинин-бетта-синтаза):

Фермент *MNCS* в основном действует как шлюз между гомоцистеином и нижней частью пути транссульфатирования метионина, который генерирует аммиак в организме. Следует отметить, что конечные продукты, которые создаются в конце преобразования метионина, которые чрезвычайно важны для организма - это глутатион и таурин. Но есть и побочные продукты (избыточный аммиак и сульфиты), которые являются токсичными для организма.

Полиморфный вариант гена *MNMT C1420T* (серин гидроксиметилтрансфераза):

Продукт этого гена участвует в синтезе новой ДНК и в превращении гомоцистеина в метионин. Эти блоки, участвуя в синтезе новой ДНК влияют на способность регулировать продукт этого гена, а тем самым, влияют на процесс

метиляции. Это вызывает накопление гомоцистеина и дисбаланс в других промежуточных соединениях в организме.

Полиморфный вариант гена NOS D298E (оксид синтаза азота):

NOS фермент играет важную роль в детоксикации аммиака в цикле мочевины. Лица, которые гомозиготны по NOS обладают ферментом со сниженной активностью. NOS мутации могут влиять на регуляцию CBS вплоть до увеличения аммиака, который генерируется CBS.

Полиморфный вариант гена SUOX S370S (сульфит оксидаза):

Продукт этого гена способствует детоксикации сульфитов в организме. Сульфиты генерируются как естественный побочный продукт цикла метилирования, а также поступают в организм с пищей. Сульфиты в виде консервантов на основе серы, используются для предотвращения или уменьшения обесцвечивания светлых фруктов и овощей, предотвращения появлению черных пятен на креветках и омарах, подавляют рост микроорганизмов в ферментированных пищевых продуктах (например, вино), и способны поддерживать активность некоторых лекарственных препаратов. Сульфиты могут также использоваться для отбеливания пищевого крахмала, предотвращения ржавчины и накипи в бойлерах, которые используются для приготовления паровой пищи, и даже в производстве целлофана для упаковки пищевых продуктов. Один из ста людей сульфит чувствительны, и около 5 % страдают от астмы. Человек может столкнуться с проблемой сульфит чувствительности в любой момент жизни. Ученые не указывает точно наименьшей концентрации сульфитов необходимых, чтобы вызвать реакцию. Затрудненное дыхание является наиболее распространенным симптомом. Сульфиты выделяют газообразный диоксид серы, который может вызвать раздражение в легких, и вызвать тяжелый приступ астмы для тех, кто страдает от астмы. Сульфиты могут вызывать чувство стеснения в груди, тошноты, крапивницы и в редких случаях более тяжелых аллергических реакций. Мутации в SUOX может быть фактором риска развития некоторых видов рака, включая лейкемию.

Таким образом, обзор функциональной характеристики продуктов полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла, показывает причину клинического полиморфизма аутизма вне зависимости от того, какие генотипы свойственны тому или иному пациенту. Это означает, что клинический полиморфизм ASD, с которым мы встречаемся у каждого больного имеет генетическое происхождение, заложенное многообразие однонуклеотидных полиморфизмов. Этот факт подчеркивает важность абсолютно **персонализированного** и системного подхода как к диагностике, так и в лечении и реабилитации больных с ASD.

Эпигенетика нашла свое яркое выражение в развитии и течении аутизма. Поэтому ее специальное рассмотрение является чрезвычайно важным для понимания сущности самой патологии.

ЭПИГЕНЕТИКА И ЕЕ УЧАСТИЕ В РАЗВИТИИ ASD

Эпигенетика (επί-над) – раздел медико-биологической науки, изучающий закономерности изменений экспрессии генов или фенотипа клетки, вызванных механизмами, не связанными с изменением последовательности ДНК. Эпигенетика характеризует процесс взаимодействия организма со средой при формировании фенотипа (К. Уодингтон, 1947).

Установлены факторы (триггеры), приводящие к запуску нарушенного эпигенеза: неадекватное питание, инфекция, курение, стресс, травма, операция, алкоголь. Для запуска нарушенного эпигенеза также важно наличие генов предрасположенности (медиаторы). Главной эпигенетической меткой и ключевой реакцией эпигенеза является метилирование. Криштоф Бокк обобщил научные факты о том, как осуществляется эпигенетическая регуляция и как она влияет на болезни человека. Kouzarides Т. считает, что такие эпигенетические механизмы, как метилирование ДНК и гистоновые модификации (ацетилирование), регулируют экспрессию генов путем модулирования упаковки ДНК внутри ядра клетки. Такие внешнесредовые факторы как характер питания и стрессовые влияния способны вызвать изменения эпигенетического статуса (Yeijmans В.Т. et al., 2007). Эти обстоятельства закрепили мнение многих ученых о том, что эпигеном человека можно рассматривать как биохимическую запись соответствующих жизненных событий, накопленных изменений на протяжении жизни.

Эффектами эпигенетики являются: геномный импринтинг (и его нарушения), дифференцирование клеток, трансгенеративные эпигенетические эффекты, мутационный процесс, новообразования, старение организма, консервативность генетической информации.

Механизмами эпигенетики являются: метилирование ДНК, ремоделирование хроматина, РНК-опосредованные модификации, прионизация белков, инактивация X-хромосомы.

Установлено, что многие эпигенетические изменения могут не сопровождаться фенотипическими изменениями, в то же время некоторые из них, вызванные действием внешнесредовых факторов, модулируют генную активность (экспрессию) (Herst M, Marra M.A., 2009; Feinberg A.P., 2007; Vijornson H.T., 2004). Поэтому нарушенный эпигенетический статус может быть связан с целым рядом болезней (напр.: ревматоидный артрит, СКВ и т.д.). Показано, что невральная активность в головном мозге регулируется эпигенетически, а потенциальная релевантность эпигенетических изменений при шизофрении, биполярных нарушениях и алкоголизме позволяет по-иному посмотреть на проблемы (Esteller M., 2007; Jones P.H, Baylin S.B., 2007; Feinberg A.P. et al. 2006).

К эпигенетическим болезням относятся (Huds Y.Zoghbi, Arthur L. Beaudet):

1. Нарушение геномного импринтинга.

- 1.1. Сестринские синдромы; синдром Прадера-Уилли.
- 1.2. Синдром Беквита-Видемана
- 1.3. Синдром Сильвера-Рассела
- 1.4. Псевдогипопаратиреоидизм.

2. Нарушения, влияющие на структуру хроматина в транс-конфигурации:

2.1. Синдром Рубинштейна-Тейби

2.2. Синдром Ретта

2.3. Сцепленная с X-хромосомой α -талассемия, сопровождающаяся умственной отсталостью. Синдром иммунодефицита, нестабильности центромерного участка и лицевых аномалий

2.4. Спондилоэпифизарная дисплазия Шимке.

2.5. Дефицит метилентетрагидрофолатредуктазы.

3. Расстройства, влияющие на структуру хроматина в cis-конфигурации.

3.1. $\alpha\delta\beta$ - $\delta\beta$ - талассемия

3.2. Синдром ломкой X- хромосомы

3.3. Плече-лопаточно-лицевая миопатия

В процессе поиска эпигенетических заболеваний нам удалось предположить, что спектр их болем широк, а перечисленную ниже патологию тоже можно отнести к категории эпигенетических нарушений.

Среди них: пациент № 1 - эпигенетическая болезнь (гипометилирование, хромосомный полиморфизм (46,XY, 9 phqh) и полиморфные варианты генов ферментов фолатного цикла (мутация 677C-T, A222V в гетерозиготном состоянии); пациент № 2 - мягкая гомоцистеинурия, синдромальная эпилепсия; болезнь Рандю-Ослера; полиморфный вариант гена 677 C/T MTHFR в гетерозиготном состоянии; пациент №3 - мозаичная форма синдрома Шерешевского-Тернера; нарушение реметилирования метионина; нарушение энергетического обмена (синдром MNGIE); пациент №4 - гипометилирование ДНК, нарушение активности ферментов фолатного цикла, нарушение обмена метионина, мозаичная форма трисомии по 21 хромосоме, хромосомный полиморфизм по хромосоме 1; пациент № 5 - полиморфные варианты генов MTHFR 677 C/T в гетерозиготном состоянии, MTRR 66 G в гомозиготном состоянии, нарушение обмена гликопротеидов (дефект посттрансляционной модификации лизосомальных ферментов); пациент № 6 - полиморфный вариант гена 66A→G (122M) в гене MTRR в гетерозиготном состоянии, хромосомный полиморфизм: 46, XY, 14 ps+; синдром Сетре-Чотсена, вторичная митохондриопатия, нарушение активности ферментов фолатного цикла; пациент № 7 - синдром Маккьюна-Олбрайта, полиморфные варианты генов 677TT MTHFR/66A/G MTR; пациент №8-синдром Робинова; множественные гамартозный рост в печени; полиморфные варианты генов 677TT MTHFR/66GG MTRR. Обращает на себя внимание сочетание у одного больного несколько патологических состояний, сохраняющих свою нозологическую независимость, что называется феноменом синтропии (конгломерат болезней). С таким конгломератом болезней (но с индивидуальным сочетанием) мы сталкиваемся и при аутизме, что позволило высказать предположение о глобальном нарушении метилирования при этой патологии.

С.А. Назаренко (2004) был одним из первых отечественных ученых, глубоко изучивший проблему эпигенетических болезней. Им разработана классификация,

которая позволяет увеличивать нозологический ассортимент известных заболеваний, у которых можно предположить эпигенетическую основу (табл. 4)

Таблица 4

Классификация эпигенетических болезней человека

Нарушение эпигенетического статуса отдельных участков генома (локальный эффект)	Нарушение эпигенетического статуса всего генома (глобальный эффект)
1. Болезни, обусловленные унаследованными мутациями, нарушающими моноаллельную экспрессию генов — болезни геномного импринтинга (синдромы Видемана—Беквита, Прадера—Вилли, Энгельмана)	1. Болезни, обусловленные унаследованными мутациями генов, продукты которых вовлечены в поддержание уровня метилирования ДНК или модификацию структуры хроматина — Синдромы ICF, Ретта, ATR-X, Рубинштейна—Тейби, Коффина—Лаури
2. Болезни, обусловленные нарушенным статусом метилирования отдельных генов в результате de novo возникших мутаций в соматических клетках — а) раковые болезни, связанные с потерей импринтинга, приводящей к активации неактивного генов или подавлению экспрессии активного гена; б) раковые болезни, обусловленные гиперметилированием промоторов генов опухолевых супрессоров и их инактивацией	2. Болезни, обусловленные глобальным нарушением метилирования генома в результате de novo возникших мутаций в соматических клетках— Раковые болезни, связанные с глобальным гипометилированием генома, приводящим к активации онкогенов, ретротранспозонов и хромосомной нестабильности

Сопоставляя имеющиеся характеристики аутизма с классификацией С.А.Назаренко, мы высказали предположение о том, что аутизм может быть отнесен к эпигенетическим болезням с нарушением эпигенетического статуса всего генома (глобальный эффект). Доказательность нашего предположения хорошо иллюстрирует синдром Ретта.

Для доказательства выдвинутой нами гипотезы рассмотрим механизм метилирования при синдроме Ретта (RTT) (MIM и OMIM, 312750). Его происхождение остается недостаточно выясненным. К настоящему времени большинство исследователей предполагают, что RTT — не нейродегенеративное прогрессирующее мозговое поражение, а скорее генетическое нарушение развития мозга, и связывают данный синдром с нарушениями в X-хромосоме. Среди других возможных механизмов наследования обсуждается также митохондриальная модель, предложенная в 1989 году Eeg-Olofsson O. и соавторами на основании найденных ими структурных изменений митохондрий и метаболических аномалий, указывающих на митохондриальную дисфункцию

(примерно у 50% девочек с синдромом Ретта обнаруживается умеренное повышение молочной и пировиноградной кислот в крови или ликворе).

Частота РТТ составляет 1 на 10 000 – 15 000 детей женского пола, а в отдельных регионах — 1 на 3000. Географическое распространение РТТ неравномерно. Отмечено скопление больных в определенных небольших сельских районах «Ретт-ареалы», что может быть связано с существующими популяционными изолятами. Такая концентрация заболевания наблюдается в Норвегии, Италии, Албании и Венгрии.

До 1990 г. считалось, что РТТ поражает только девочек. В последние годы появились единичные публикации, в которых представлено описание лиц мужского пола с РТТ. Патогенетические механизмы при РТТ также остаются недостаточно изученными.

В 95% случаев к заболеванию приводят мутации в гене MeCP2 (Methyl-CpG binding protein 2), который находится на длинном плече X-хромосомы Xq28 и участвует в регуляции транскрипции. В настоящее время известны 8 патогенных рекуррентных мутаций гена MeCP2 (R160W, R133C, T158M, R168X, R255X, R270X, R294X, R306C), приводящими к РТТ.

Атипичная форма РТТ (5%), характеризующаяся инфантильными спазмами и ранним началом судорог, возникает при мутации CDKL5 в гене Xq22 [59]. У мальчиков с мутацией MeCP2 отмечается неонатальная энцефалопатия, приводящая к смерти вскоре после рождения. Фенотипические мальчики с клиническими проявлениями РТТ имеют кариотип 46, XX или 46, XXУ и мутацию гена MeCP2. У мальчиков с РТТ выявляется соматический мозаицизм: часть клеток с нормальным геном и часть – с мутированным. Следует отметить, что мутации гена MeCP2 у них приводят не только к классической или атипичным формам РТТ, но также к врожденной энцефалопатии и умственной отсталости в сочетании с различными неврологическими отклонениями. Изучение влияния различных мутаций гена MeCP2 на фенотипические проявления болезни у мальчиков представляется информативным при изучении зависимости течения болезни от типа и положения мутации, поскольку это позволяет исключить влияние нормального аллеля гена MeCP2.

У девочек с РТТ тяжесть проявлений зависит от типа и расположения мутации MeCP2 и степени инактивации X-хромосомы. Если большинство клеток мозга экспрессируют X-хромосому с нормальным аллелем MeCP2, то РТТ проявляется в легкой степени. Если же в большинстве нейронов активирована X-хромосома с мутантным MeCP2 аллелем, то РТТ протекает очень тяжело, как и в случаях с мальчиками. Однако, генетическая природа РТТ у девочек без мутации в гене MeCP2 остается неизвестной.

При нейроморфологическом исследовании выявлено наличие низкого числа дендритных шипиков и нарушение структуры дендритного ветвления нейронов коры и базальных ганглиев. Полученные данные послужили основанием для появления гипотезы «прерванного развития мозга». С помощью позитронно-эмиссионной томографии обнаружены снижение плотности глутаматных рецепторов в базальных ганглиях, дофаминергических нейронов в хвостатом ядре, гиподисфункция холинергической системы, ослабление мозгового кровотока. И

снижение активности лобных отделов мозга при нейрофизиологических исследованиях.

Известно, что эпигенетические факторы, в частности, неравная инактивация хромосомы X могут оказывать модифицирующее влияние на действие белка MeCP2 при РТТ. Ряд исследований показали возможность влияния неравной X-инактивации на клинические особенности РТТ .

Уровень метилирования ДНК является фактором, определяющим структуру гетерохроматиновых локусов хромосом на уровне компактизации хроматина. Деметилирование ДНК вызывает резкие изменения в макромолекулярной организации хроматина в составе хромоцентров. Причины, по которым изменение уровня метилирования приводит к декомпактизации хроматина на макромолекулярном уровне, остаются неизвестными. Метильные группы на остатках цитозина являются сайтами, присоединяющими MeCP2. Распознавание метилированной ДНК осуществляется благодаря присоединению метил- CpG-связывающих белков и, в частности, MeCP2 (Methyl-CpG binding protein 2), которые затем привлекают другие белки корепрессорного комплекса, приводя к подавлению транскрипции. MeCP2 достаточно единственного метилированного CpG динуклеотида для связывания и активного подавления транскрипции. Если предположить, что дефицит SAM, вызванный мутациями в генах ферментов фолатного цикла повлечет за собой резкое снижение метильных групп, и как следствие, снижение метилирования, то в конечном итоге скажется на нарушении распознавания метилированной ДНК и потере способности гетерохроматина к компактизации до уровня хромоцентра. Таким образом, не происходит подавления транскрипции мутантного гена, что приводит к развитию РТТ. Поскольку синдром Ретта относится к эпигенетическим болезням и заболеваниям с аутистическим расстройством, мы склонны считать, что эта модель подкрепляет предположения о вовлечении эпигенетических нарушений в формирование аутизма.

Значение нарушения обмена метионина в развитии клинических признаков аутизма

Метионин – незаменимая аминокислота, входит в состав белков, служит в организме донором метильных групп (в составе S-аденозил-метионина) при биосинтезе холина, адреналина и др.; источником серы при биосинтезе цистеина. Метионин имеет 52 биохимических синонима. Химическое наименование метионина – (2S)-2-amino-4-methylsulfanyl-butanoic acid, химическая формула - C₅H₁₁NO₂S (рис. 5).

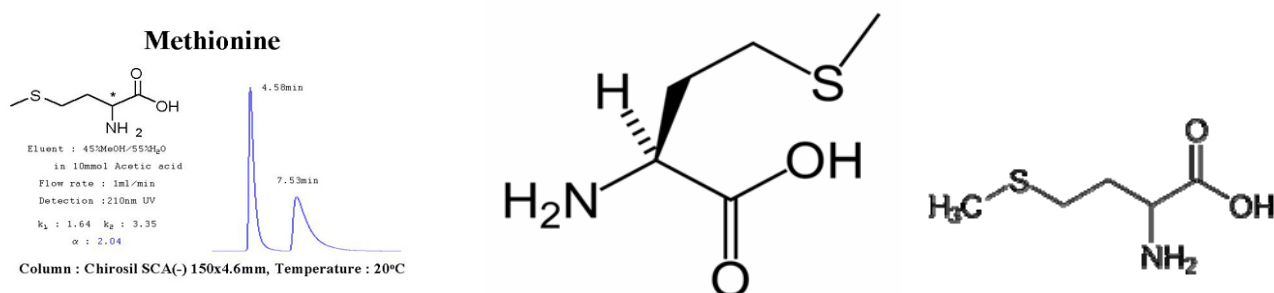


Рисунок 5 – Химическая формула метионина

Метионин – предшественник цистеина, отдающим ему серу.

Биологическая функция метионина характеризуется: метионин - незаменимая аминокислота, является компонентом аминокислот тРНК биосинтазы, метаболизма глицина, серина и трианина, гистидинового обмена, метионинового метаболизма, селеноаминокислотного метаболизма, тирозинового метаболизма.

Ферменты метаболизма метионина представлены: метионин синтазой, тирозин аминотрансферазой, S-аденозилметионин синтазой изоформой 2 типа, арсенит метилтрансферазой, индометиламин N-метилтрансферазой, S-аденозилметионин синтазой изоформой 1 типа, бетаин-гомоцистеин S-метилтрансферазой 1, метионил-tРНК синтазой, цитоплазматической, метионин аденозилтрансферазой 2 субчастицей бета.

Установлено, что нарушение процессов реметилирования (образования метионина из гомоцистеина), происходящее из-за дефицита ферментов МТНFR и МТRR приводит к развитию ряда патологических состояний.

В зависимости от частоты отдельные генотипы могут составлять основание для возникновения распространенной патологии, другие могут быть факторами развития редких (орфанных) болезней.

В 2012 году для Vademecum Metabolicum [Georg F. Hoffmann, и Johannes Zschocke](#) была разработана новая классификация нарушения обмена серосодержащих аминокислот (табл. 4).

Таблица 4

Классификация нарушений обмена серосодержащих аминокислот

Изолированная гиперметионинемия

Признаки: Зачастую бессимптомные; запах, напоминающий капусту; задержка умственно-оного развития, неврологическое заболевание, демиелинизация

Фермент: Метионаденозилтрансфераза I/III типов; ген *MAT1A*

Диагн.: ↑↑ Met

Лечение: У симптомных пациентов, диета с ограничением потребления Мети /или приём SAM

ДД: Недостаточность глицин N-метилтрансферазы (ген *GNMT*): ↑↑ Met, SAM; ↓S-аденозилгомоцистеин; может быть случайным обнаружением

Недостаточность S-аденозилгомоцистеингидролазы

Признаки: Прогрессирующая задержка умственного развития, неврологическое заболевание, гипомиелинизация и атрофия белого вещества мозга

Диагн.: ↑ Met; ↑↑ SAM; S-аденозилгомоцистеин; ↑ креатинкиназа; ген *AHCY*

Лечение: Диета с ограничением потребления Met

Недостаточность метионинсинтазы (болезнь cblG)

Признаки: В₁₂-дефицитная анемия, прогрессирующая задержка умственного развития, неврологическое заболевание, психиатрическое расстройство

Диагн.: ↑ Hcy (>150 мкмоль/л); аминокислоты (в плазме): n-↑ Met;

органические кислоты (в моче): ↑ метилмалоновая кислота (дефекты кобаламина); положительная проба с нитропруссидом; ген: *MTR*
Лечение: ОН-кобаламин (1 мг/сутки-неделя внутримышечно, доза зависит от дефекта); учесть бетаин (75 мг/кг/сут) и фолевую кислоту 5-10 мг/сут

Лёгкая гипергомоцистеинемия

Признаки: Фактор риска (особенно в связи с недостаточностью фолата) при ранней сосудистой болезни в 30-ти и 40-летнем возрасте (инфаркты, тромбоэмболизм—не касается детского возраста); ↑ риск возникновения дефектов нервной трубки при материнской гипергомоцистеинемии
Причины: • Эндогенные и экзогенные нарушения фолиевой кислоты или гомоцистеинового метаболизма, особенно при недостаточности фолата + гомозиготности по полиформизму A222V (677C > T) *MTHFR*; среди европейцев до 5% гомозигот. Недостаточность витамина B₁₂
Диагн.: ↑ Общий Hcy (в плазме) > 15 (вплоть до 30-40) мкмоль/л
Лечение: Фолиевая кислота 5 мг/сут, иногда витамин B₆ (пиридоксин) 100 мг/сут

Классическая гомоцистинурия

Признаки: Марфаноподобный внешний вид, эпилепсия, задержка умственного развития, прогрессирующая близорукость (ранний симптом), вывих хрусталика, остеопороз, тромбоэмболия
Маниф.: Прогрессирующая болезнь, обычно начинается в школьном возрасте
Фермент: Цистатионин-бета-синтаза (ген *CBS*)
Биох.: Варьирующаяся тяжесть ферментной недостаточности, накопление гомоцистеина → нарушение коллагена
Диагн.: Аминокислоты (в плазме): ↑ Met, ↑↑ Hcy (>150 мкмоль/л), ↓ Cys; положительная проба с нитропруссидом
ДД: Нарушения синтеза метионина; дефекты кобаламина
Лечение: Пиридоксин 50-100 мг/сут (+ фолиевая кислота 10 мг/сут); если это не оказывает воздействия: диета с ограничением потребления Met, бетаин 100 мг/кг/сут (в случае необходимости вплоть до 3х3 г/сут), гидроксокобаламин (1 мг/сут перорально, начиная с возраста 5 лет), витамин С (100 мг/сут) *Цель*: Hcy (в плазме) < 30 мкмоль/л (пациент может иметь хорошее самочувствие при 60 мкмоль/л).

Недостаточность сульфитооксидазы и недостаточность кофактора молибдена

Кофактор молибдена (MoCo) состоит из молибдена, связанного с модифицированным птерином. Он требуется для четырёх ферментов, включая ксантиноксидоредуктазу и сульфитооксидазу (ген *SUOX*). Биосинтез кофактора молибдена связан с тремя белками, кодируемыми генами *MOCS1*, *MOCS2* и *GEPH*. Клинические симптомы идентичны с недостаточностью кофактора молибдена и изолированной недостаточностью сульфитооксидазы (встречается реже).

Признаки: Инфантильная эпилептическая энцефалопатия; прогрессирующая задержка психомоторного развития, тяжёлая микроцефалия; позже:

вывих хрусталика

Диагн.: Сульфитный тест (*свежая моча*) положительный; аминокислоты (в плазме): ↑ таурин, ↑ сульфоцистеин, ↓ Cys, ↓ Hcy; энзимологические.

Недостаточность кофактора молибдена: ↓↓ мочева кислота (в сыворотке), ↑↑ (гипо)ксантин (пурины в моче): мутации: *MOCSI* > *MOCS2*; только один пациент с мутацией *GEPH*.

Лечение: Замещение cPMP при недостаточности кофактора молибдена типа А (мутации *MOCSI*); отсутствие специфического лечения при недостаточности кофактора молибдена типа В (мутации *MOCS2*) или изолированная недостаточность сульфитоксидазы.

Прочие нарушения, связанные с серными аминокислотами

Цистатионинурия (недостаточность цистатионин-гаммалиазы, ген *CTH*)

В настоящее время получены четкие данные о работе цикла фолиевой кислоты. Установлено, что S-аденозилметионин (SAM) является наиболее важным донором метильных групп при клеточном метаболизме ([Georg F. Hoffmann Johannes Zschocke, 2012](#)). Реметилирование гомоцистеина в метионин катализируется в основном кобаламин-(витамин B₁₂-)зависимой метионинсинтазой (MS) или, альтернативно - бетаин-гомоцистеинметилтрансферазой (бетаин является также донором метильных групп). В цикле фолиевой кислоты происходит восстановление метилкобаламина с участием 5,10 метилентетрагидрофолатредуктазы и других ферментов. Расщепление гомоцистеина в цистеин катализируется при помощи витамин B₆-зависимых ферментов цистатионин бетасинтазы (CBS) и цистатионин гаммалиазы (СТН). Дальнейший катаболизм цистеина проходит через цистеинсульфинат (предшественник аминокислотного таурина, являющегося компонентом жёлчных кислот) к сульфиту, который окисляется в сульфат при помощи фермента сульфитоксидазы (SO), содержащего молибден. Сульфат удаляется с мочой.

Метионин и гомоцистеин играют основную роль в цитозольном переносе метильных групп. Этот перенос является основой функционирования многих метаболических путей, в т. ч. синтеза креатина, холина и адреналина, а также метилирования ДНК. Вот почему изучение уровня креатина и холина в мозге с помощью спектроскопии является чрезвычайно важным для диагностики всех нарушений и клинических признаков при подозрении на нарушения обмена метионина. В Украине больших успехов в этом методе исследования достигла профессор Рожкова З.З., с которой мы плодотворно сотрудничаем.

Нарушения переноса цитозольных метильных групп также могут являться результатом первичных нарушений кобаламина (витамина B₁₂) или метаболизма фолатов; они часто вызывают тяжёлые неврологические нарушения; симптомы также могут быть связаны с сосудистыми осложнениями от повышенных уровней гомоцистеина. Во внеклеточном пространстве гомоцистеин (Hcy) и цистеин (Cys) обычно выступают как дисульфиды (гомоцистин и цистин). Выявление лёгких повышений уровня Hcy в плазме (незамедлительно центрифугировать) требует применения специфического метода ВЭЖХ либо других специфических методов. Однако классическую гомоцистинурию можно также выявить путём

положительной пробы с нитропруссидом в моче (реакция Бранда, Цистиноз) и цистинурия вызываются дефектами соответственно лизосомного и почечного транспорта.

Нарушения метаболизма и транспорта фолатов.

Фолат в виде 5-метилтетрагидрофолата (МТНФ) преимущественно находится в крови и ЦСЖ. У человека, к транспортёрам фолата через мембранные барьеры относятся:

- связанный с переносом протонов транспортёр фолатов (PCFT; ген *SLC46A*), высокопроизводительная низкоаффинная система, которая опосредует поглощение пищевого фолата при низком pH в верхней части тонкой кишки, а также участвует в активном транспорте его в головной мозг;
- редуцированный переносчик фолатов (RFC; ген *SLC19A1*), двунаправленная система транспорта фолатов через мембраны;
- рецептор фолатов 1 (альфа, ген *FOLR1*), высокоаффинная система с низкой производительностью, основной транспортёр через гематоэнцефалический барьер, действует на основе эндоцитоза, также обнаружен в других органах (например: в почках);
- рецептор фолатов 2 (ген *FOLR2*), фолат-связывающий белок в плаценте, эритроцитах.

Наследственный синдром недостаточности всасывания фолата (недостаточность PCFT)

Признаки: В₁₂-дефицитная анемия, задержка в физическом развитии, иммунодефицит, прогрессирующая задержка умственного развития, неврологическое заболевание.

Диагн.: ↓ Фолат в сыворотке (норма: 5-15 мкг/л), фолат в ЦСЖ (норма: 11-48 мкг/л); гиперсаркозинемия и ↑ формиминоглутаминовая кислота (в моче); ген *SLC46A1*.

Лечение: Фолат до 4x10 мг/сут перорально; если неадекватная реакция СМЖ, 20 мг/кг перорально каждый день.

Церебральная недостаточность транспорта фолатов (FOLR1)

Признаки: Дебют в раннем детском возрасте, прогрессирующее нарушение движений, задержка психомоторного развития, эпилепсия, гипомиелинизация.

Диагн.: ↓↓ Фолат в ЦСЖ, фолат в сыворотке нормальный, ↓ ВН₄ в ЦСЖ; ген *FOLR1*.

Лечение: Фолиновая кислота 10-20 мг/кг перорально каждый день.

Недостаточность дигидрофолатредуктазы

Признаки: В₁₂-дефицитная анемия, панцитопения, задержка в физическом развитии, иммунодефицит, прогрессирующая задержка умственного развития, эпилепсия; церебральная и мозжечковая атрофия.

Диагн.: ↓↓ Фолат и ВН₄ в ЦСЖ; Нсу и фолат в сыворотке в норме; ген *DHFR*.

Лечение: Фолиновая кислота 10-20 мг/кг перорально каждый день.

Метилтетрагидрофолатредуктаза (недостаточность МТНФР)

- Признаки: Инфантильная эпилептическая энцефалопатия; прогрессирующая задержка умственного развития, переменная прогрессирующая неврологическая и психиатрическая манифестации (особенно поражения заднего тракта), тромбоэмболия.
- Диагн.: ↑ Нсу (> 60 мкмоль/л); аминокислоты (в плазме): n-↓ Met; положительный результат пробы с нитропруссидом; ген *MTHFR*.
- ДД: Синдром недостаточности всасывания фолата.
- Лечение: Бетаин (до 10 г/сут в трёх дозах); попробовать рибофлавин (витамин В₂) 5-10 мг/сут, гидроксокобаламин (0,5-1 мг/сут перорально или 1 мг внутримышечно раз в месяц) и фолиевую кислоту 5-10 мг/сут; вместо этого можно использовать фолиевую кислоту (15 мг/сут), но это обходится более дорого.

Прочие нарушения метаболизма фолатов

- Недостаточность формиминотрансферазы: ↑ формиминоглутаминовая кислота (в моче); мутации *FTCD*.

Другие причины пониженных концентраций церебральных фолатов (5-MTHF).

- Различные негенетические причины: недостаточность пищевого фолата, резекция кишечника, рак, использование антифолатных лекарственных средств, L-дофа, печёночная недостаточность, целиакия.
- Аутоантитела для рецепторов фолата: дебют в грудном возрасте: раздражимость, нарушения сна, прогрессирующая задержка умственного развития, дискинезия, мозжечковая атаксия и спастическая диплегия.
- Недостаточность декарбоксилазы ароматической L-аминокислоты (AADC).
- Нарушения недостаточности серина.
- Недостаточность дигидроптеридинредуктазы (DHPR).
- Митохондриальные нарушения.

Вывод

Таким образом, представленные данные позволяют предположить, почему при аутизме в процесс вовлекаются многие органы и системы, почему нет единой молекулярной находки, которая бы позволила называться мутацией, приводящей к возникновению аутизма. ASD можно отнести к состояниям, которые развиваются вследствие проявления дезадаптации, когда геномное здоровье как многокомпонентное составляющее, нарушается и в основе этого нарушения лежит дисгармония между генетической информацией и внешней средой.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА:

1. Аутизм / Под ред. проф. Э.Г. Улумбекова. - М.: Гэотар-мед, 2002.
2. Аутичный ребенок: пути помощи. - М.: Теревинф, 1997. - 342 с.
3. Акопян Г. Р., Назарько И. М., Ефименко О. К., Призимирська Т. В. Гипергомоцистеинемия в патогенезе сосудистых нарушений: от гомоцистинурии к мультифакториальным поражениям (преэклампсия беременных, ишемическая болезнь сердца).-Клінічна генетика і перинатальна діагностика.- 2012.- №1(1).- С. 84-91.
4. Башина В.М. Аутизм в детстве. - М.: Медицина, 1999.
5. Богдашина О. Аутизм: определение и диагностика. - Донецк, 1999.

6. Бородина Л.Г. Опыт амбулаторной фармакотерапии детей, больных аутизмом // Аутизм и нарушения развития. - 2004. - №3.
7. Бычкова Е. Дети дождя: все об аутизме // Няня. - 2001. - № 12.
8. Веденина М.Ю., Окунева О.Н. Использование поведенческой терапии аутичных детей для формирования навыков бытовой адаптации. Сообщение II // Дефектология. - 1997. - № 3. - С. 15-20.
9. Гилберг К., Питерс Т. Аутизм: медицинские и педагогические аспекты. - СПб.: ИСПиП, 1998.
10. Грэндин Т., Скариано М.М. Отворяя двери надежды. Мой опыт преодоления аутизма. - М.: Центр лечебной педагогики, 1999.
11. Детский аутизм: Хрестоматия / Сост. Л.М. Шипицына. - СПб.: Дидактика плюс, 2001. - 368 с.
12. Жуков Д.Е. Центральные личностные функции у родителей детей с синдромом РДА // Биопсихосоц. парадигма медицины и её влияние на развитие психоневрологич. науки и практики: Мат-лы науч.-практ. конф. молодых ученых, СПб, 28 февраля - 3 марта 2002 г. - СПб.: Изд. НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2004. - 244 с.
13. Кревелен В. К проблеме аутизма // Детский аутизм: Хрестоматия. - СПб, 1997.
14. Лебединская К.С. Медикаментозная терапия раннего детского аутизма // Дефектология. - 1994. - № 2. - С. 3-8.
15. Микиртумов Б.Е., Кошавцев А.Г., Гречаный С.В. Ранний детский аутизм // Клиническая психиатрия раннего детского возраста. - СПб.: Питер, 2001. - С.121-136.
16. Никольская О.С., Баенская Е.Р., Либлинг М.М. Аутичный ребенок: пути помощи. - М.: Теревинф, 2000. - 336 с.
17. Ремшмидт Х. Аутизм. Клинические проявления, причины и лечение. - М: Медицина, 2003.
18. Шипицына Л.М. Детский аутизм. - М.: Дидактика Плюс, 2001.
19. Autism: Pathways to Recovery Dr. Amy Yasko 2004.
20. [Georg F. Hoffmann, Johannes Zschocke](#). Vademecum Metabolicum, 2011.
21. Эпигенетика [Эллис С.Д.](#), [Дженювейн Т.](#), [Рейнберг Д.](#): [Техносфера](#), 2010. - 496 с.