

Патобиохимические аспекты аутизма

Аутизм представляет собой тяжелое нейropsychическое заболевание, для которого характерны:

- бесцельные движения (взмахи руками, раскачивание туловища);
- компульсивное поведение — намеренное соблюдение неких правил, например расположение объектов определённым образом;
- аутичные дети реже и меньше лепечут, у них беднее словарный запас;
- они редко улыбаются, избегают зрительного контакта. Для них характерно нарушение сенсорной чувствительности: например, ребенок может наткаться на предметы.

Впервые термин «аутизм» был предложен швейцарским психиатром Блейлером в 1911г. В 1943 г. шведский врач-психиатр Л. Каннер дал полное и обособленное описание синдрома, который встречался в детской психиатрической практике, и был обозначен как ранний детский аутизм (РДА).

Ежегодно по всему миру увеличивается количество людей с этим диагнозом. Так среднее соотношение мужского и женского пола при расстройствах аутистического спектра составляет 4,3:1. По данным статистики Всемирной организации здравоохранения на 2018 год 1 ребенок из 160 в мире страдал расстройствами аутистического спектра.

Точная причина аутизма в настоящее время неизвестна. Ранее аутизм рассматривался как органическая патология, нарушение адаптационных механизмов незрелой личности; особое конституциональное состояние; шизофреническое постприступное состояние; состояние при синдроме хрупкой (ломкой) X-хромосомы. Не исключалась роль средовых факторов в развитии РАС. В качестве таких факторов изучались тяжелые металлы; инфекционные заболевания; вакцины; продукты питания; выхлопы дизельных двигателей; фталаты и фенолы; алкоголь; пренатальный стресс и др.

Одно из последних исследований, опубликованное в 2019 году, указывает на то, что причиной аутизма является нарушение аутофагии. **Аутофагия** — это процесс уничтожения поврежденных или устаревших клеточных структур, при котором старые или поврежденные органеллы превращаются в аутофагосому и сливаются с лизосомой, образуя аутофаголизосому, в которых органеллы и остальное содержимое аутофагосом перевариваются.

С одной стороны, известно, что расстройства аутистического спектра, связаны с нехваткой рецепторов тормозного нейромедиатора ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты). С другой – что белок mTOR участвует в подавлении аутофагии.

mTOR (mammalian target of rapamycin - мишень рапамицина млекопитающих) представляет собой фермент – протеинкиназу, которая в клетке существует в виде сигнальных комплексов TORC1 и TORC2 и регулирует клеточный рост и выживание. Комплекс TORC1 является мишенью иммунодепрессанта рапамицина (это объясняет название белка «мишень рапамицина»).

Чтобы выяснить, как связаны между собой аутофагия, ГАМК и аутизм, ученые провели исследование на мышах. Чтобы симитировать подавляющий эффект белка mTOR, подопытным животным отключили в мозге ген *Atg7*, который необходим для процесса аутофагии. Через 6-8 месяцев ученые провели поведенческие тесты. Мыши вели себя асоциально, у них повысился уровень тревожности. Затем ученые исследовали мозговое вещество испытуемых животных с помощью масс-спектрометрии и увидели, что в нейронах с отключенным геном *Atg7*, то есть там, где аутофагия не идет, образовались скопления белка p62 и белка, связанного с рецепторами к ГАМК (кодируется геном *GABARAP*). Белок p62 также является участником процесса аутофагии. Он в норме обеспечивает изоляцию ненужных белков для последующей их утилизации. А поскольку аутофагия была нарушена, p62 сам стал накапливаться в клетке, становясь опасным мусором, который мешал нормальной работе клетки. Белок, связанный с рецепторами к ГАМК в норме способствует появлению рецепторов к этой аминокислоте на мембране. Ученые установили, что содержание последних было низким. Картина складывается следующим образом: белок p62, которого становится слишком много, захватывает белок кодируемый геном *GABARAP*, и транспортирует его «на мусор», тем самым препятствуя появлению рецепторов к ГАМК на мембране клетки. В результате этот белок накапливается бесполезными кучами вместе с p62, на мембране не хватает рецепторов ГАМК, торможение не работает, мыши ведут себя асоциально и беспокойно.

Высокое значение имеют генетические факторы. Аутизм и шизофрения имеют сложные наследственные паттерны, с множественными факторами, влияющими на риск заболевания. Хотя они и являются клинически различными расстройствами, имеющиеся данные свидетельствуют о наличии генетического перекрытия. На основе биоинформатического анализа ученые выделили 104 гена, которые с высокой степенью вероятности повышают риск развития шизофрении, а активность одного из них была замечена при развитии расстройства аутистического спектра. Так при анализе набора генов было выявлено значительное перекрытие биологических путей при обоих нарушениях, включая реакцию на окислительный стресс, липидный обмен, модификацию и целостность генома.

В ряде нейрохимических концепций патогенеза аутизма обсуждается вероятность патологии функционирования медиаторных систем мозга. Так при этом заболевании обнаруживается нарушение ультраструктуры синаптических контактов дофаминовых нейронов на уровне отдельных синапсов, изменение соотношений пре- и постсинаптических компонентов, а также числа аксо-дендритных контактов. В пользу дофаминовой гипотезы приводятся позитронно-томографические данные, подтверждающие нарушения обмена дофамина и гиперчувствительность дофаминовых рецепторов в структурах мозга детей с аутизмом.

В последние годы стало известно о повышении уровня серотонина в крови при аутизме, большое количество которого содержится в тромбоцитах, накапливающих

его с помощью серотонинового транспортера. Это происходит за счет присутствия у аутистов редкого варианта гена серотонинового транспортера, который отвечает за обратный захват серотонина тромбоцитами. Американские ученые исследовали поведение мышей, имеющих тот же самый редкий аллель. Оказалось, что мыши демонстрируют поведение, сходное по некоторым параметрам с поведением аутистов, в частности — сниженный уровень коммуникации и повторяющиеся движения.

На сегодняшний день исследована взаимосвязь между кишечной флорой и проявлениями симптомов аутизма. Неестественная бактериальная флора кишечника вырабатывает вещества, способные негативно влиять на работу нейронов мозга, что может проявляться симптомами аутизма. Исследователи оттачивались от того факта, что аутисты чаще других страдают заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Ученые опирались на экспериментальные данные, полученные на мышах-аутистах. У рожденных от заболевшей самки вирусной инфекцией потомков наблюдались стандартные симптомы аутизма — тревожность, пониженная социальность, стереотипные движения и увеличение проницаемости кишечника. Им удалось показать, что восстановление здоровой микрофлоры с помощью добавления в пищу бактерии *Bacteroides fragilis* сглаживает такие симптомы аутизма. Тем не менее, тесты на социальность и готовность к взаимодействию (выбор между мышью и неодушевленным предметом) экспериментальные животные, у которых была произведена коррекция микрофлоры, выполняли так же, как и группа мышей с аутизмом без коррекции. Что интересно, при лечении *B. Fragili* удалось скорректировать концентрацию серотонина в крови.

В определенный период времени было распространено мнение о том, что комплексная вакцина против кори, краснухи и паротита приводит к возникновению аутизма. Эту зависимость впервые нашел Эндрю Уэйкфилд. В его исследовании приняло участие 12 детей. Ученый утверждал, что у детей аутизм развился через 2 недели после комплексной вакцинации. Исследование было опубликовано в престижном журнале *The Lancet*. Уэйкфилд настаивал, что именно комплексная вакцина против упомянутых выше заболеваний приводит к аутизму, а не сама вакцинация. Он предлагал проводить вакцину не сразу против 3-х возбудителей, а по очереди: отдельно от кори, от коклюша и от паротита. Через несколько лет медицинский журналист Брайн Дир проанализировал это исследование и нашел много нестыковок. Журналист добился того, чтобы Медицинский совет Великобритании запросил всю документацию из исследования Уэйкфилда и проанализировал ее. В ходе проверки было найдено множество грубых ошибок и подтасовка данных. Также было выяснено, что за год до исследования Уэйкфилд запатентовал изолированную вакцину против кори, на использовании которой он настаивал после своей публикации. В 2010 году статью Уэйкфилда изъяли из журнала *The Lancet*, а самого врача лишили медицинской лицензии. В 2012 году

Кокрановское сообщество опубликовало обзор исследований. Суммарно в них приняли участие 14 млн. детей. Никакой связи прививок с аутизмом обнаружено не было.

К сожалению, до сих пор многие аспекты патобиохимических изменений при аутизме остаются неясными. Тем не менее, наука не стоит на месте и, возможно, однажды мы получим полный и точный ответ на вопрос, почему возникает аутизм. Несмотря на наличие сложностей в адаптации детей с аутизмом к социальной жизни, они могут иметь и сильные стороны. Их уникальные взгляды на мир дают возможность нам увидеть его с другой стороны, дети с РАС могут становиться талантливыми и успешными людьми, которые сделают замечательные открытия для улучшения нашего мира.