



Е. Я. ГРЕЧАНИНА

Е. Я. Гречанина, директор Украинского института клинической генетики Харьковского национального медицинского университета (ХНМУ), генеральный директор Харьковского специализированного медико-генетического центра, заведующая кафедрой медицинской генетики ХНМУ, член-корреспондент Национальной академии медицинских наук Украины, доктор медицинских наук, профессор

## Аутизм. Генетические и эпигенетические проблемы

### Вступление

Генетические основы многих болезней человека с высочайшей степенью успеха изучены за 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, так как наука развивалась революционно и плоды ее развития позволили материализовать полученные результаты.

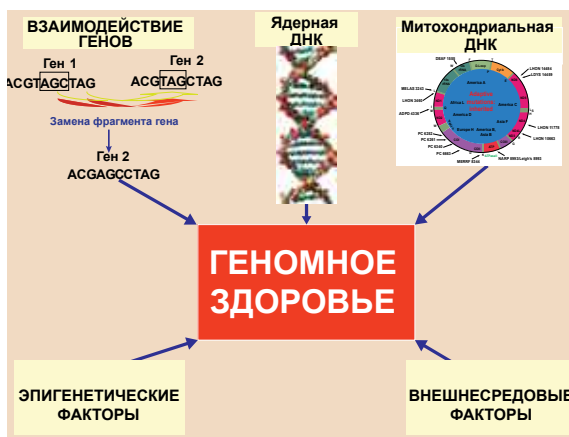


Рис. 1. Геномное здоровье

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 внешних 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 тысяч 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 антагонизм 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 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 «четырех П» — 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 «аутиенок».

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 мы позволим себе проанализировать наш путь к пониманию аутизма и стремлению помочь семье.

Каждый, кто услышит нас, будет услышан нами.

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

Признание ВОЗ 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.

Приоритет в Украине в разработке генетических и эпигенетических проблем аутизма, в широком консультировании больных с аутизмом принадлежит Харьковскому специализированному медико-генетическому центру (доктор медицинских наук Ю. Б. Гречанина)

### Аутизм — определение понятия, причины, патогенез

Аутизм — гетерогенный синдром, который характеризуется нарушениями в трех центральных доменах (фр. *domaine* — область):

- Социальное взаимодействие.
- Речь.
- Круг интересов.

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

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

- Исследование всего генома.
- Ассоциативные исследования.
- Выявление мутаций.
- Расширение клинико-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. Среди них — предположение об избытке нейронов, ведущему к увеличению числа локальных связей в ключевых участках мозга (Courchesne E. et al., 2007); нарушении нейромиграции на ранних стадиях эмбриогенеза (Schmitz C. et al., 2008); разбалансировке возбуждительно-тормозных сетей (Persico A. M. et al., 2006); нарушении формирования синапсов и дендритных шипиков при взаимодействии с регуляторной системой клеточной адгезии (нейрексина — нейролигины) или вследствие сбоя в регуляции синтеза синаптических белков (Kellecher R. G. et al., 2008; Süthof T. C., 2008; Tuhman R. et al., 2008). Как вариант гипотезы о происхождении аутизма рассматриваются и нарушение иммунной активности в критические периоды онтогенеза (Ashwood P. et al., 2006); повышенный уровень серотонина (Penn H. E., 2006); изменения уровня гормона 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, свидетельствующие о том, что если у ребенка установлен аутизм, то риск для семьи увеличивается в 25 раз. У сибсов и родителей больного

ребенка более вероятно, чем в контрольной группе, наблюдаются тонкие когнитивные поведенческие особенности, подобные тем, что наблюдаются у пробандов.

Стало общепризнанным, что такие генетические явления как однородительская дисомия (у пациентов отмечено наследование обеих гомологичных хромосом от одного и того же родителя), так и измененные ДНК-модификации (эпигенетические мутации, которые могут изменять метилирование ДНК) являются 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. Y. Zoghbi et A. L. Beaudet (2010) это происходит потому, что генетические мутации нарушают функцию гена, неправильно регулируемая в тех случаях, когда на данный локус влияют эпигенетические дефекты.

Независимые исследования близнецов показывают конкордантность для монозиготных близнецов 70–90 %, для дизиготных — 0–10 %.

Многочисленные молекулярные исследования генов, проведенные у пациентов с аутизмом, показывают, что ни одного молекулярного объяснения еще недостаточно 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 больше синдромов, ассоциированных с аутизмом (табл. 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 (single nucleotide polymorphism — SNP). Примером такого полиморфизма являются полиморфные варианты генов ферментов фолатного цикла, который вызывает

все больший интерес в виду его участия в эпигенетическом процессе метилирования ДНК.

Г. Р. Акопян (2012) систематизировала фено- и генотипические корреляции указанных полиморфизмов (табл. 2). В этой таблице отражены лишь общие ассоциации, но на самом деле за каждым из

приведенных участников системы фолатного цикла стоят глубочайшие и тончайшие взаимоотношения со всеми составляющими метаболизма.

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

Таблица 1

## Синдромы, ассоциированные с ASD

Синдромы	Гены, ассоциированные с синдромами	Пропорция пациентов с синдромом, сопровождающимся ASD	Пропорция пациентов с ASD, которые имеют указанный синдром
15q dup Синдром Ангельмана	<i>UBI3A</i> (и другие)	> 40 %	1,2 %
16p11 del	ген неизвестен	высокая	1 %
22q del	<i>SHANK3</i>	высокая	1 %
Синдром кортикальной дисплазии, фокальной эпилепсии	<i>CNTNAP2</i>	приблизительно 70%	редко
Синдром хрупкой Х-хромосомы	<i>FMR1</i>	25 % мужчин; 6 % женщин	1–2 %
Гобарт синдром	<i>GOUBIRT</i> , многие локусы	25 %	редко
Пототского — Любского синдром	хромосомы uos 17 p 11	приблизительно 90 %	не известно
Смита — Лемли — Опица синдром		50 %	редко
Синдром Ретта		100 %	приблизительно 0,5 %
Тимоти синдром		60–80 %	не известно
Туберозный склероз		20 %	приблизительно 1 %

Таблица 2

## Генетический полиморфизм ферментов обмена гомоцистеина

Фермент	Ген	Кофермент	Мутации	Заболевания
Метилентетрагидрофолат редуктаза	<i>MTHFR</i>	Витамин B <sub>9</sub> Витамин B <sub>6</sub> Витамин B <sub>2</sub>	C677T (Ala to Val) A1298C (Asp to Gly)	Тромбоэмболия Дефекты нервной трубки Сахарный диабет Рак
Метионинсинтаза	<i>MTR</i>	Витамин B <sub>12</sub>	A2756G	Тромбоэмболия Колоректальный рак Злокачественные лимфомы
Метионинсинтаза редуктаза	<i>MTRR</i>		A66G	Сердечно-сосудистые
Цистатионин-β-синтаза	<i>CBS</i>	Витамин B <sub>6</sub>	Ile to Thr Gly to Ser	Гомоцистинурия
Цистатионин-γ-лиаза	<i>CSE / CBL</i>			Врожденная цистатионинурия
Метионин-аденозил-трансфераза	<i>MAT I / III</i>			Гиперметионинемия
Глицин N-метил-трансфераза	<i>GNMT</i>			Патология печени
S-аденозилгомоцистеин гидролаза	<i>SAHH</i>			Задержка психического развития, неврологические отклонения, гепатит, миопия

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

Отечественные исследователи (Гречанина Е. Я. и соавт., 2009–2013; Аюпян Г. Р., 2011, 2012; Гусар В. А., 2011; Микитенко Д. А., 2011; Гречанина Ю. Б., 2012) 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 выявляется у каждого третьего из обследованных пациентов с ишемической болезнью сердца и преэклампсией; установлены высоко вероятные генотипы предрасположенности к гипергомоцистеинемии ассоциированной тромбофилии при условии их оценки по четырем полиморфным локусам *MTHFR* C677T\_A1298C / *MTR* 2756 AG / *MTRR* 66 AG: СТ\_АА/АА/ГГ, СТ\_АС/АА/ГГ, СС\_АА/АА/ГГ, СТ\_АС/АА/АА, СС\_АС/ГГ/ГГ, СС\_АС/АА/АГ, СС\_АА/АА/АГ; риск развития гипергомоцистеинемии вероятно ассоциируется с носительством АА генотипа *MTR* и ГГ генотипа *MTRR*; носителям четырех и более мутантных аллелей *MTHFR*,

*MTR*, *MTRR* показан мониторинг содержания гомоцистеина 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 гомоцистеина. Нам удалось в 2008 г. совместно с зарубежными исследователями R. Matalon, K. Michals-Matalon, G. Bhatia, A. B. Burlina, A. P. Burlina, C. Braga, L. Fiori, M. Giovannini, P. Novikov, J. Grady, S. K. Tying, F. Guttler установить частоту указанных полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла в Украине и определить высокую степень ассоциации с различной наследственной и ненаследственной 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, 3).

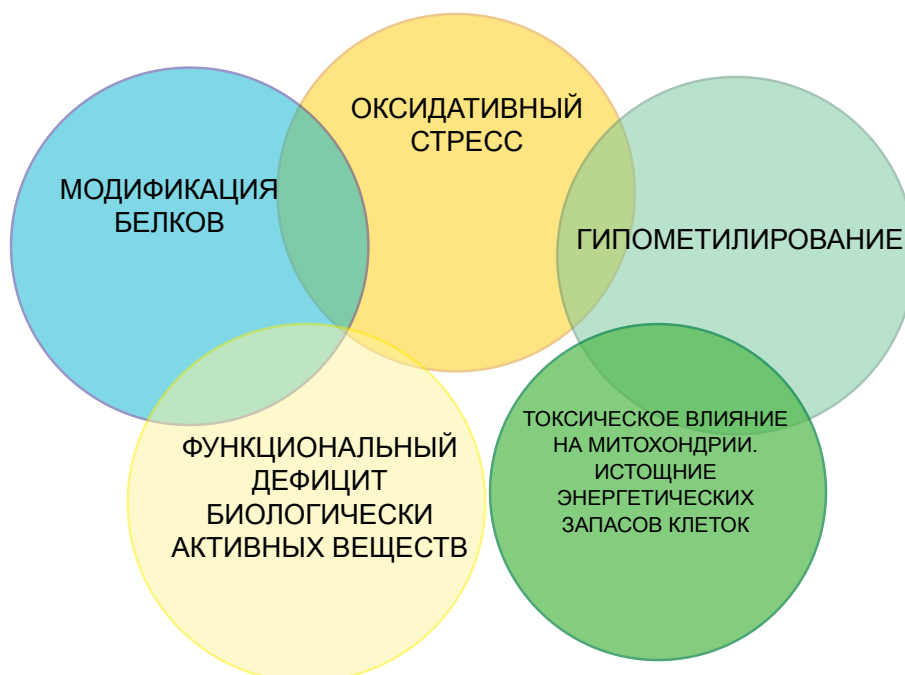


Рис. 2. Гипергомоцистеинемия и нарушение метилирования

В результате митохондрии изменили свой генетический код. Это генетическое событие определило взаимосвязь двух геномов — ядерного и митохондриального, а также 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), глутаминовой кислоты, дигидро- и тетрагидробиоптерина, оксида азота;

- эпигенетические изменения ДНК (метилирование), РНК, хроматина, аминокислот, белков, липидов (табл. 3).

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

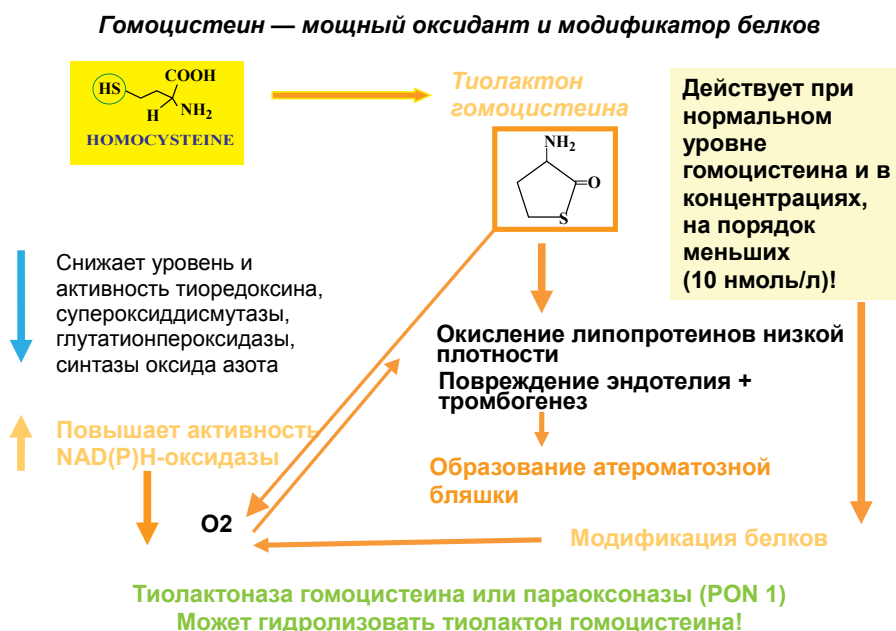


Рис. 3. Патогенез влияния гомоцистеина (по Г. Р. Аюбян, 2012).

Таблица 3

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

Полиморфизм	Генотип и аллель	Популяционная выборка n=200, %	Выборка пациентов, n / %	Ожидаемая частота генотипов, n / %
C677T MTHFR	СТ	40,7	1994 / 43,48	1926,12 / 42
	ТТ	7,04	416 / 9,07	412,74 / 9
	СС	52,26	2175 / 47,42	2247,14 / 49
	Т	27,39	30,81	
A66G MTRR	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	
A2756G MTR (n=965)	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 метили-

рования, а дефект работы донора метильных групп метионина влечет за собой длинную цепь генетических событий, в которые вовлечены полиморфные аллели и гены, регулирующие метаболизм фолатов и влияющие на фенотипические проявления мутаций.

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

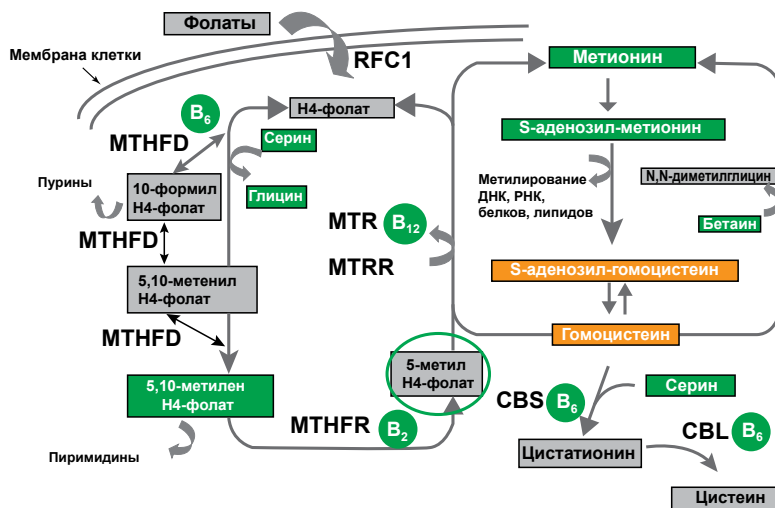
Схема 1



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

Схема 2

Фолатно-метиониновый цикл



RFC1 — фактор репликации C субъединица 1, MTHFD — метилентетрагидрофолат дегидрогеназа

Степень развития гипергомоцистеинемии зависит от содержания в рационе фолиевой кислоты, кобаламина ( $B_{12}$ ), пиридоксина ( $B_6$ ), рибофлавина ( $B_2$ ), 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, влияющим на многие важные биологические события в организме.

Функции метилирования:

- метилирование ДНК необходимо для поддержания дифференциальной экспрессии отцовской и материнской копии генов, подверженных геномному импринтингу;
- для стабильного сайленсинга генов на неактивной X-хромосоме;
- от метилирования ДНК зависит 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, проливающие свет на то, как факторы внешней среды могут индуцировать эпигенетические изменения, которые могут иметь длительные биологические эффекты (Е. Li, А. Bira, 2010). М. Ehrlich (2003), J. E. Dodge 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,

**Гомоцистирование белков тиолактоном гомоцистеина:**  
(альбумин, гемоглобин, фибриноген, аполиipoprotein B, фибрилин!)  
(по Г. Р. Акопян, 2012)

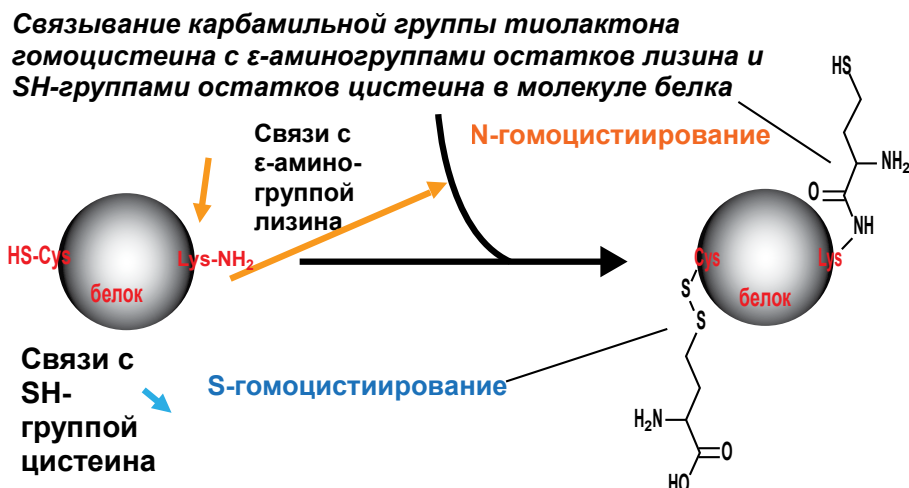


Рис. 4. Последствия разрушения белков путем мультимеризации и преципитации и изменение их антигенных свойств, что способствует хронизации болезни независимо от уровня гомоцистеина



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 (*cb1G*) или мутаций, поражающих белок метионинсинтазы редуктазы (*cb1E* из-за мутации в гене *MTRR*); 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 др Вотчинс).

Нами отмечено, что гомозиготный характер полиморфизма означает более выраженную степень снижения активности фермента. Но гомозиготный генотип и гомозиготный компаунд нескольких полиморфизмов встречаются 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 (А. 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. SNP — это небольшие генетические изменения или варианты, которые могут возникать в последовательности ДНК. Генетический код обозначается 4 «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. Каждый из нас имеет две копии всех генов, полученных от обоих 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* (catechol-O-methyltransferase — катехол-О-метилтрансфераза), 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 *Fok*-сайтов. В то время как изменение *Fok* связано с регуляцией сахара в крови, изменение *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 (моноаминоксидаза A) R297R.**

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

**Полиморфный вариант гена ACAT 102.**

ACAT (acetyl-Coenzyme A acetyltransferase — ацетил коэнзим А ацетилтрансфераза) играет роль в липидном обмене, способствует предотвращению накопления избыточного холестерина в определенных частях клетки в организме. ACAT также участвует в образовании энергии в организме, способствует распаду белков, жиров и углеводов из пищи, полученная энергия будет использоваться в жизнедеятельности. Отсутствие ACAT также может привести к истощению  $B_{12}$ , необходимого в цикле метилирования.

**Полиморфный вариант гена ACE.**

Различные факторы, в том числе и питание, могут влиять на активность гена ACE (angiotensin converting enzyme — ангиотензин-превращающий фермент), 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 из организма вследствие снижения экскреции натрия в моче и повышенного выведения калия. В ситуации хронического стресса возможно дополнительное накопление натрия и увеличение экскреции калия, которое происходит, если почки функционируют должным образом. В случае, если функция почек нарушена, это может привести к удержанию калия в организме.

**Полиморфный вариант гена MTHFR A1298C, C677T, 3 (метилентетрагидрофолат редуктаза).**

Продукт гена MTHFR находится на критической точке в цикле метилирова-

ния. Участвует в нормализации уровня гомоцистеина. Некоторые мутации в гене MTHFR ассоциированы с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, рака, могут играть роль в уровне нейромедиаторов серотонина и дофамина, а общее число сочетаний с различной патологией человека превышает 600 нозологических единиц заболеваний.

**Полиморфный вариант гена MTR A2756G/MTRR A66G, H595Y, K350A, R415T, S257T, 11 (метионинсинтаза / 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  $B_{12}$  в качестве кофактора. С другой стороны, последние публикации показывают, что A66G мутации в MTRR снижают активность фермента. Независимо от того, какая теория правильна — нарушение цикла  $B_{12}$  или активности функции метилирования в этой точке — используется  $B_{12}$  в качестве кофактора.

**Полиморфный вариант гена VNMT 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 ANCY 1,2,19.**

Различные мутации в ANCY (adenosylhomocysteinase — S аденозил-гомоцистеин гидролаза) могут влиять на уровень гомоцистеина, а также аммиака в организме.

**Полиморфный вариант гена CBS C699T, A360A, N212N (цистатинин-β-синтаза).**

Фермент CBS в основном действует как шлюз между гомоцистеином и нижней частью пути транссульфатирования метионина, который генерирует аммиак

в организме. Следует отметить, что чрезвычайно важные для организма конечные продукты, которые создаются в конце преобразования метионина, это глутатион и таурин. Но есть и побочные продукты (избыточный аммиак и сульфиты), которые являются токсичными для организма.

**Полиморфный вариант гена SHMT C1420T (серин гидроксиметилтрансфераза).**

Продукт этого гена участвует в синтезе новой ДНК и в превращении гомоцистеина в метионин. Это вызывает накопление гомоцистеина и дисбаланс в других промежуточных соединениях в организме.

**Полиморфный вариант гена NOS D298E (синтаза оксида азота).**

Фермент NOS (nitric oxide synthase) играет важную роль в детоксикации аммиака в цикле мочевины. Лица, гомозиготные по NOS, обладают ферментом со сниженной активностью. NOS мутации могут влиять на регуляцию CBS вплоть до увеличения уровня 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 появления черных пятен на креветках и омарах, подавляют рост микроорганизмов в ферментированных пищевых продуктах (например, вине) и способны поддерживать активность некоторых лекарственных препаратов. Сульфиты могут также использоваться для отбеливания пищевого крахмала и даже в производстве целлофана для упаковки пищевых продуктов. Один человек из сотни является сульфит-чувствительным, и около 5 % населения страдают от астмы. Человек может столкнуться с проблемой сульфит-чувствительности в любой момент жизни. Ученые не указывают 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 спровоцировать тяжелый приступ астмы у тех, кто страдает от астмы. Сульфиты могут вызывать ощущение стеснения в груди, тошноту, крапивницу и, в редких случаях, более тяжелые аллергические реакции. Мутации в *SUOX* могут 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 многообразием SNP. Этот факт подчеркивает важность абсолютно персонализированного и системного подхода как в 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 (греч. ἐπί — 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 (Уоддингтон К., 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. Кристоф Бокк обобщил научные факты осуществления эпигенетической регуляции, и ее влияние на болезни человека. Т. Kouzarides 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 вызывать изменения эпигенетического статуса (Yeijmans B. T. 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) (Bjornson H. T., 2004; Feinberg A. P., 2007; Herst M., Marra M. A., 2009). Поэтому нарушенный эпигенетический статус может быть связан с целым рядом заболеваний (например, ревматоидный артрит, системная красная волчанка 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 (Feinberg A. P. et al. 2006; Esteller M., 2007; Jones P. H, Baylin S. B., 2007).

**К эпигенетическим болезням относятся** (H. Y. Zoghbi, A. L. Beaudet):

1. *Нарушение геномного импринтинга.*
  - 1.1. Сестринские синдромы; синдром Прадера — Вилли.
  - 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  $\alpha$ -талассемия, сопровождающаяся умственной отсталостью. Синдром иммунодефицита, нестабильности центромерного участка и лицевых аномалий

2.4. Спондилоэпифизарная дисплазия Шимке.

2.5. Дефицит метилентетрагидрофолат-редуктазы.

3. *Расстройства, влияющие на структуру хроматина в цис-конфигурации.*

3.1.  $\alpha\delta\beta$ -талассемия

3.2. Синдром ломкой X-хромосомы

3.3. Плече-лопаточно-лицевая миопатия

В процессе поиска эпигенетических заболеваний нам удалось предположить, что спектр их более 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 хромосоме 21, 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; множественный гамартозный рост в печени; полиморфные варианты генов *677TT MTHFR/66GG MTRR*. Обращает на себя внимание сочетание у одного больного нескольких 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) — один из первых отечественных ученых, глубоко изучивший проблему эпигенетических болезней. Им разработана классификация, позволяющая увеличивать нозологический ассортимент известных заболеваний, у которых можно предположить эпигенетическую основу (табл. 4)

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 г. О. Еег-Olofsson 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 уровня молочной и пировиноградной кислот в крови или спинномозговой жидкости (СМЖ).

Частота RTT составляет 1 на 10 000–15 000 детей женского пола, а в отдельных регионах — 1 на 3000. Географическое распространение RTT 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 RTT поражает только девочек. В последние годы появились единичные публикации, в которых представлено описание лиц мужского пола с RTT. Патогенетические механизмы

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, Ангельмана)	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 <i>de novo</i> возникших мутаций в соматических клетках: а) раковые болезни, связанные с потерей импринтинга, приводящей к активации неактивного гена 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 <i>de novo</i> возникших мутаций в соматических клетках — раковые болезни, связанные с глобальным гипометилированием генома, приводящим к активации онкогенов, ретротранспозонов и хромосомной нестабильности

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*), приводящих к РТТ.

Атипичная форма РТТ (5 %), характеризующаяся инфантильными спазмами и ранним началом судорог, возникает при мутации *CDKL5* в гене *Xq22*. 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 малого количества дендритных шипиков и нарушения структуры дендритного ветвления нейронов коры и базальных ганглиев.

Полученные данные послужили основанием для появления гипотезы «прерванного развития мозга». С помощью позитронно-эмиссионной томографии обнаружено снижение плотности глутаматных рецепторов в базальных ганглиях, дофаминергических нейронов в хвостатом ядре, гипофункция холинергической системы, ослабление мозгового кровотока. И снижение активности лобных отделов мозга при нейрофизиологических исследованиях.

Известно, что эпигенетические факторы, в частности, неравная инактивация X-хромосомы, 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*, 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 S-аденозилметионина (S-adenosylmethionine — SAM), вызванный мутациями в генах ферментов фолатного цикла, повлечет за собой резкое снижение метильных групп, и как следствие, снижение метилирования, это 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 SAM) при биосинтезе холина, адреналина и др., источником серы при биосинтезе цистеина. Метионин имеет 52 биохимических синонима. Химическое наименование метионина — (2S)-2-амино-4-(метилтио)бутановая кислота, химическая формула —  $C_5H_{11}NO_2S$  (рис. 5).

**Метионин** — предшественник цистеина, отдающий ему серу.

Биологическая функция метионина характеризуется следующим образом: метионин — незаменимая аминокислота, является компонентом аминоксил-тРНК биосинтазы, метаболизма глицина, серина и треонина, гистидинового обмена, метионинового, селеноаминокислотного, тирозинового метаболизма.

Ферменты метаболизма метионина представлены метионинсинтазой, тирозин-аминотрансферазой, S-аденозилметионин синтетазой изоформой II типа, арсенит метилтрансферазой, индометил-амин N-метилтрансферазой, S-аденозилметионин синтетазой изоформой III типа, бетаин-гомоцистеин S-метилтрансферазой 1, метионил-тРНК синтетазой, цитоплазматической метионин-аденозилтрансферазой 2 субчастицей бета.

Установлено, что нарушение процессов реметилирования (образования метионина из гомоцистеина), происходящее из-за дефицита ферментов MTHFR и MTRR, 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 г. для Vademecum Metabolicum была разработана G. F. Hoffmann и J. Zschocke новая классификация нарушения обмена серосодержащих аминокислот, которая выглядит следующим образом:

#### Изолированная гиперметионинемия

**Признаки:** зачастую протекает бессимптомно; запах, напоминающий капусту; задержка умственного развития, неврологическое заболевание, демиелинизация

**Фермент:** метионин-аденозилтрансфераза I/III типов; ген *MAT1A*

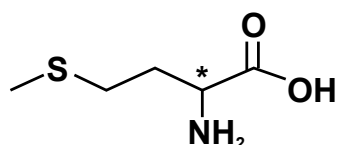
**Диагностика:** ↑↑ уровень Met (метионина)

**Лечение:** У симптомных пациентов диета с ограничением потребления Met и/или приём SAM

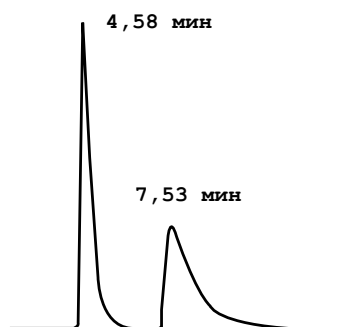
**Диф. диагностика:** недостаточность глицин N-метилтрансферазы (ген *GNMT*): ↑↑ уровень Met, SAM; ↓ уровень S-аденозилгомоцистеина; может быть случайным обнаружением

#### Недостаточность S-аденозил-гомоцистеин гидролазы

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



Элюент MeOH-H<sub>2</sub>O (45:55)  
в 10 мМ уксусной кислоты  
Скорость потока 1 мл/мин  
Детектирование 210 нм УФ  
k<sub>1</sub>: 1,64 k<sub>2</sub>: 3,35  
α: 2,04



Колонка: Chiroasil SCA(-) 150 × 46 мм, температура 20 °C

Рис. 5. Химическая формула метионина

Диагностика: ↑ уровень Met; ↑ S-аденозилгомоцистеина; ↑↑ уровень SAM; ↑ уровень креатинкиназы; ген *AHCU*

Лечение: диета с ограничением потребления Met

**Недостаточность метионинсинтазы (болезнь *cblG*)**

Признаки:  $V_{12}$ -дефицитная анемия, прогрессирующая задержка умственного развития, неврологическое заболевание, психиатрическое расстройство

Диагностика: ↑ уровень Hcy (гомоцистеина) >150 мкмоль/л; аминокислоты (в плазме крови) — n-↑ уровень Met; органические кислоты (в моче) — ↑ уровень метилмалоновой кислоты (дефекты кобаламина); положительная проба с нитропруссидом; ген *MTR*

Лечение: прием OH-кобаламина (1 мг в сутки неделю внутримышечно, доза зависит от дефекта); учесть бетаин (75 мг/кг/сут) и фолиевую кислоту 5–10 мг/сутки.

**Лёгкая гипергомоцистеинемия**

Признаки: фактор риска (особенно в связи с недостаточностью фолата) при ранней сосудистой болезни в возрасте 30–40 лет (инфаркты, тромбоз эмболизм — не касается детского возраста); ↑ риск возникновения дефектов нервной трубки при материнской гипергомоцистеинемии

Причины: эндогенные и экзогенные нарушения метаболизма фолиевой кислоты или гомоцистеинового метаболизма, особенно при недостаточности фолата + гомозиготности по полиформизму *A222V (677C > T) MTHFR*; среди европейцев до 5 % гомозигот. Недостаточность витамина  $V_{12}$

Диагностика: ↑ уровень общего Hcy (в плазме крови) > 15 (вплоть до 30–40) мкмоль/л.

Лечение: фолиевая кислота 5 мг/сут, иногда витамин  $V_6$  (пиридоксин) 100 мг/сут

**Классическая гомоцистинурия**

Признаки: марфаноподобный внешний вид, эпилепсия, задержка умственного развития, прогрессирующая близорукость (ранний симптом), вывих хрусталика, остеопороз, тромбоз эмболия

Манифестация: прогрессирующая болезнь, обычно начинается в школьном возрасте

Фермент: цистатионин-β-синтаза (ген *CBS*)

Биохимия: варьирующая тяжесть ферментной недостаточности, накопление гомоцистеина → нарушение синтеза или катаболизма коллагена

Диагностика: аминокислоты (в плазме крови) — ↑ уровень Met, ↑↑ Hcy (>150 мкмоль/л), ↓ уровень Cys (цистеина); положительная проба с нитропруссидом

Диф. диагностика: нарушения синтеза метионина; дефекты кобаламина

Лечение: пиридоксин 50–100 мг/сут (плюс 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 3 раз в сутки (300 мг/кг/сут), гидроксокобаламин (1 мг/сут перорально, начиная с возраста 5 лет), витамин C (100 мг/сут). Цель: уровень Hcy (в плазме крови) < 30 мкмоль/л (пациент может иметь хорошее самочувствие при 60 мкмоль/л).

**Недостаточность сульфитоксидазы и недостаточность кофактора молибдена**

Кофактор молибдена ( $MoCo$ ) состоит из молибдена, связанного с модифицированным птерином. Он требуется для четырёх ферментов, включая ксантин-оксидоредуктазу и сульфитоксидазу (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 сульфитоксидазы (встречается реже).

Признаки: инфантильная эпилептическая энцефалопатия; прогрессирующая задержка психомоторного развития, тяжёлая микроцефалия; позже — вывих хрусталика

Диагностика: сульфитный тест (свежая моча) положительный; аминокислоты (в плазме крови) — ↑ уровень таурина, сульфоцистеина, ↓ уровень Cys, Hcy. **Недостаточность кофактора молибдена:** ↓↓ уровень мочевой кислоты (в сыворотке крови), ↑↑ уровень (гипо)ксантина (пурины в моче); мутации:



MOCS1 > MOCS2; только один пациент с мутацией GERN.

Лечение: замещение cRMP при недостаточности кофактора молибдена типа А (мутации MOCS1); отсутствие специфического лечения при недостаточности кофактора молибдена типа В (мутации MOCS2) или изолированная недостаточность сульфитооксидазы.

**Прочие нарушения, связанные с серными аминокислотами**

**Цистатионинурия** (недостаточность цистатионин- $\gamma$ -лиазы, ген *CTH*)

В настоящее время получены четкие данные о работе цикла фолиевой кислоты. Установлено, что SAM является наиболее важным донором метильных групп в клеточном метаболизме (G. F. Hoffmann, J. Zschocke, 2012). Реметилирование гомоцистеина в метионин катализируется в основном кобаламин-зависимой метионинсинтазой 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  $B_6$ -зависимых ферментов цистатионин- $\beta$ -синтазы и цистатионин- $\gamma$ -лиазы. Дальнейший катаболизм цистеина проходит через цистеинсульфинат (предшественник аминокислоты таурина, являющегося компонентом жёлчных кислот) к сульфиту, который окисляется в сульфат при помощи фермента сульфитооксидазы, 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 при помощи 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 З. З. Рожкова, с которой мы плодотворно сотрудничаем.

Нарушения переноса цитозольных метильных групп также могут являться результатом первичных нарушений кобаламина (витамина  $B_{12}$ ) 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 и цистеин обычно выступают как дисульфиды (гомоцистин и цистин). Выявление лёгких повышенных уровней гомоцистеина в плазме крови (незамедлительно центрифугировать) требует применения специфического метода высокоэффективной жидкостной хроматографии либо других специфических методов. Однако классическую гомоцистинурию можно также выявить путём положительной пробы с нитропруссидом в моче (реакция Бранда).

### Нарушения метаболизма и транспорта фолатов

Фолат в виде 5-метилтетрагидрофолата (5-MTHF) преимущественно находится в крови и СМЖ. У человека к транспортерам фолата через мембранные барьеры относятся:

- связанный с переносом протонов транспортер фолатов (proton-coupled folate transporter — 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 (reduced folate carrier — 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:  $B_{12}$ -дефицитная анемия, задержка в физическом развитии,

иммунодефицит, прогрессирующая задержка умственного развития, неврологическое заболевание.

Диагностика: ↓ уровень фолата в сыворотке крови (норма 5–15 мкг/л), фолата в СМЖ (норма 11–48 мкг/л); гиперсаркозинемия и ↑ уровня формиминоглутаминовой кислоты (в моче); ген *SLC46A1*.

Лечение: фолат до 4 раз в сутки по 10 мг перорально; при неадекватной реакции СМЖ 20 мг/кг перорально каждый день.

#### **Церебральная недостаточность транспорта фолатов (FOLR1)**

Признаки: дебют в раннем детском возрасте, прогрессирующее нарушение двигательной функции, задержка психомоторного развития, эпилепсия, гипомиелинизация.

Диагностика: ↓↓ уровень фолата в СМЖ, уровень фолата в сыворотке крови нормальный, ↓ уровень ВН4 в СМЖ; ген *FOLR1*.

Лечение: фолиевая кислота 10–20 мг/кг перорально каждый день.

#### **Недостаточность дигидрофолатредуктазы**

Признаки: В<sub>12</sub>-дефицитная анемия, панцитопения, задержка физического развития, иммунодефицит, прогрессирующая задержка умственного развития, эпилепсия; церебральная и мозжечковая атрофия.

Диагностика: ↓↓ уровень фолата и ВН4 в СМЖ; уровень Нсу и фолата в сыворотке крови в норме; ген *DHFR*.

Лечение: фолиевая кислота 10–20 мг/кг перорально каждый день.

#### **Метилентетрагидрофолатредуктаза (недостаточность MTHFR)**

Признаки: инфантильная эпилептическая энцефалопатия; прогрессирующая задержка умственного развития, переменная прогрессирующая неврологическая и психиатрическая манифестация (особенно поражения заднего тракта), тромбоэмболия.

Диагностика: ↑ уровень Нсу (> 60 мкмоль/л); аминокислоты (в плазме крови): n-↓ Met; положительный результат пробы с нитропруссидом; ген *MTHFR*.

Диф. диагностика: синдром недостаточности всасывания фолата.

Лечение: бетаин (до 10 г/сут в трёх дозах); попробовать рибофлавин (витамин В<sub>2</sub>) 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 требует больших затрат.

#### **Прочие нарушения метаболизма фолатов**

- Недостаточность формиминотрансферазы: ↑ уровень формиминоглутаминовой кислоты (в моче); мутации *FTCD*.
- Другие причины пониженной концентрации 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 (aromatic l-amino acid decarboxylase — AADC).
  - Нарушения недостаточности серина.
  - Недостаточность дигидроптеридинредуктазы (dihydropteridine reductase — 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 предположительно относятся 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.

## Список рекомендованной литературы

1. Аутизм / Под ред. проф. Э.Г. Улумбекова. — М. : Гэотар-мед, 2002.
2. Башина В. М. Аутизм в детстве / В. М. Башина. — М. : Медицина, 1999. — 240 с.
3. Богдашина О. Аутизм: определение и диагностика / О. Богдашина. — Донецк : ООО Лебедь, 1999. — 112 с.
4. Бородина Л. Г. Опыт амбулаторной фармакотерапии детей, больных аутизмом // Аутизм и нарушения развития. — 2004. — № 3 — С. 2–10.
5. Бычкова Е. Дети дождя: все об аутизме / Е. Бычкова // Няня. — 2001. — № 12. — С. 14.
6. Веденина М. Ю. Использование поведенческой терапии аутичных детей для формирования навыков бытовой адаптации. Сообщение II / М. Ю. Веденина, О. Н. Окунева // Дефектология. — 1997. — № 3. — С. 15–20.
7. Гилберг К. Аутизм: медицинские и педагогические аспекты / К. Гилберг, Т. Питерс. — СПб. : ИСПиП, 1998. — 124 с.
8. Грэндин Т. Отворяя двери надежды. Мой опыт преодоления аутизма / Т. Грэндин, М. М. Скариано. — М. : Центр лечебной педагогики, 1999. — 228 с.
9. Жуков Д. Е. Центральные личностные функции у родителей детей с синдромом РДА // Биопсихосоц. парадигма медицины и её влияние на развитие психоневрологич. науки и практики : материалы науч.-практ. конф. молодых ученых (СПб, 28 февраля – 3 марта 2002 г.) — СПб. : Изд. НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2004. — 244 с.
10. Кревелен В. К проблеме аутизма // Детский аутизм : Хрестоматия ; Сост. Л. М. Шипицына. — СПб. : Международный университет семьи и ребенка им. Р. Валленберга, 1997 — 254 с.
11. Лебединская К. С. Медикаментозная терапия раннего детского аутизма / К. С. Лебединская // Дефектология. — 1994. — № 2. — С. 3–8.
12. Микиртумов Б.Е. Ранний детский аутизм / Б. Е. Микиртумов, А. Г. Кощавцев, С. В. Гречаный // Клиническая психиатрия раннего детского возраста. — СПб. : Питер, 2001. — С. 121–136.
13. Никольская О.С. Аутичный ребенок: пути помощи / О. С. Никольская, Е. Р. Баенская, М. М. Либлинг. — М. : Теревинф, 2000. — 336 с — (Особый ребенок).
14. Ремшмидт Х. Аутизм. Клинические проявления, причины и лечение / Х. Ремшмидт ; [Пер.с нем.]. — М. : Медицина, 2003. — 120 с.
15. Шипицына Л. М. Детский аутизм. Хрестоматия / Учебное пособие для студ. высш. и сред. пед., психол. и мед. учеб. заведений. Сост. Л. М. Шипицына / Ин-т спец. педагогики и психологии, Междунар. ун-т семьи и ребенка им. Р. Валленберга ; 2-е изд. — СПб. : Дидактика Плюс, 2001. — 368 с.
16. Эпигенетика / [под ред.: С. Д. Эллис, Т. Дженювейн, Д. Рейнберг]. — М. : Техносфера, 2010. — 496 с.
17. Hoffmann G. F. Vademecum metabolicum: diagnosis and treatment of inborn errors of metabolism / G. F. Hoffmann, J. Zschocke. — 3rd ed. — Stuttgart : Schattauer Verlag, 2011 — 184 p.
18. Yasko A. Autism: pathways to recovery / Dr. Amy Yasko. Bethel, Maine, 2004. — 228 p. — (Neurological Research Institute).

## Резюме

## Summary

**Аутизм.  
Генетические  
и эпигенетические  
проблемы***Е. Я. Гречанина*

Данная лекция является первой в цикле лекций об аутизме и посвящена изменению генетического и эпигенетического статусов в развитии вышеуказанной патологии. Выстроены алгоритм диагностики, схемы патогенетического и симптоматического лечения, а также персонализированный подход к этой проблеме. Освещаются различные гипотезы этиологии аутизма, подробно описаны биохимические процессы и связь мутаций с активностью ферментов, охарактеризованы различные полиморфные варианты генов. Рассмотрены факторы развития эпигенеза, механизмы эпигенетики и ряд эпигенетических болезней. Обосновано значение нарушений биохимических обменов в развитии клинических признаков аутизма.

Таким образом, лекция представляет подробные данные, позволяющие понять причину вовлечения в процесс многих органов и систем при аутизме.

**Ключевые слова:** аутизм, эпигеном человека, мутации, генный полиморфизм.

**Autism.  
Genetic  
and Epigenetic  
Problems***E. Ya. Grechanina*

This lecture is the first in a cycle of lectures on autism and is dedicated to the genetic and epigenetic status change in the development of the said pathology. Diagnostic algorithm, pathogenetic and symptomatic treatment schemes, as well as individual approach to the issue are elaborated. Highlights are given to different hypotheses of autism aetiology, detailed description is presented of biochemical processes and the relationship of mutations and enzyme activity, and characteristics are given to various polymorphic gene variations. Epigenetics factors, epigenetics mechanisms and a number of epigenetic diseases are reviewed. Rationale is given to the relevance of biochemical metabolism abnormalities in the development of clinical signs of autism.

In summary, the lecture presents detailed data allowing for understanding the cause of multi-organ and multi-system involvement into the process in autism.

**Key words:** autism, human epigenome, mutations, gene polymorphism.

**Аутизм.  
Генетичні  
та епігенетичні  
проблеми***О. Я. Гречанина*

Дана лекція є першою в циклі лекцій про аутизм і присвячена зміні генетичного та епігенетичного статусів у розвитку вищевказаної патології. Побудовано алгоритм діагностики, схеми патогенетичного та симптоматичного лікування, а також персоналізований підхід до цієї проблеми. Висвітлено різні гіпотези щодо етіології аутизму, докладно описано біохімічні процеси та зв'язок мутацій з активністю ферментів, охарактеризовано різні поліморфні варіанти генів. Розглянуто фактори розвитку епігенеза, механізми епігенетики та низку епігенетичних хвороб. Обґрунтовано значення порушень біохімічних обмінів у розвитку клінічних ознак аутизму.

Таким чином, матеріал лекції дозволяє зрозуміти причину залучення в процес багатьох органів і систем при аутизмі.

**Ключові слова:** аутизм, епігеном людини, мутації, генний поліморфізм.