

Стойкое воспаление, вызванное TORCH-инфекциями и дисбиотическим микробиомом при расстройствах аутистического спектра: перспективы будущих вмешательств

расширить статью: Кеннет Алибек, Луиза Ниязметова, Шон Фармер, Теренс Исаков.

Абстрактный

Расстройства аутистического спектра (РАС) - это ряд нарушений развития нервной системы, которые клинически проявляются в раннем детском возрасте и проявляются симптомами социальной замкнутости и повторяющегося поведения. Несмотря на обширные исследования в области РАС, общепринятой теории об этиологии заболевания не существует. Поэтому мы проанализировали несколько научных публикаций, включая обзоры, доклинические и клинические исследования, и опубликовали гипотезы, чтобы проанализировать различные мнения о природе и причине расстройства. Многие исследования показывают, что инфекции и воспалительные процессы во время беременности играют важную роль в генетических и эпигенетических изменениях в развивающемся плоде, что приводит к развитию аутичного фенотипа у ребенка. Тем не менее, существует недостаток исчерпывающей литературы о множестве факторов, вызывающих аутизм. Поэтому в данной статье рассматриваются и обсуждаются имеющиеся научные данные о роли вирусных, бактериальных, грибковых и паразитарных инфекций, гиперактивации иммунной системы и микрофлоры кишечника в патогенезе и клинических проявлениях РАС. Обзор научных публикаций, включая наши собственные исследования, свидетельствует о том, что TORCH-инфекции, дисбаланс микробиома и постоянное воспаление в значительной степени связаны с нарушением социальной сферы у детей с РАС. Изменения, связанные с РАС, начинаются внутриутробно, когда иммунная система матери и плода активизируется в результате инфекции. Это приводит к постоянному слабовыраженному воспалению и окислительному стрессу у плода, вызывая зародышевые и соматические генетические изменения в развивающемся мозге и нарушение регуляции иммунной системы. Эти изменения и нарушения регуляции приводят к дисфункциям центральной и периферической нервной систем, а также к другим сопутствующим состояниям, характерным для детей с аутизмом.

Ключевые слова

Расстройства аутистического спектра, воспаление, TORCH-инфекции, микробиом, патогенные микроорганизмы без стенок

Вступление

Расстройство аутистического спектра (РАС) - это сложное нейropsychиатрическое расстройство развития с широким спектром неврологических и психиатрических симптомов, включая нарушение речи, повторяющиеся и ограниченные модели поведения, ограниченные интересы и нарушение социальных функций (Black and Andreasen, 2020). Первая попытка определить и классифицировать это расстройство была предпринята Лео Каннером. Он опубликовал свою статью "Аутичные нарушения эмоционального контакта" в 1943 году в журнале "Нервный ребенок" (Harris, 2016). Он описал два основных симптома у своих пациентов: отсутствие социального интереса и сопротивление переменам (Kana, 2022). РАС также первоначально было признано детской формой шизофрении. Но эта точка зрения была пересмотрена в 1980-х годах, когда оно было переквалифицировано в

распространенное расстройство развития (Harris, 2016).

Текущее диагностическое статистическое руководство-5 (DSM-5) включает ряд нарушений развития под общим названием РАС (Black and Andreasen, 2020). В течение многих лет аутизм считался редким заболеванием. Однако в последние годы наблюдается стремительный рост случаев РАС среди детей. Текущие данные показали, что в Соединенных Штатах в 2016 году распространенность заболевания составляла 1 случай на 54 ребенка (Капа, 2022). 2 декабря 2021 года Сеть Центров по контролю и профилактике заболеваний, занимающаяся мониторингом аутизма и нарушений развития, опубликовала отчет о наблюдении за РАС, в котором отмечается, что 1 из 44 детей в США относится к аутистическому спектру. В то время как 50 лет назад это было почти в 60 раз реже, чем сегодня, и составляло всего 1 случай из 2500 (Раттер, 2005). В настоящее время подходы к лечению сосредоточены на поведенческой терапии и специальном обучении. Двумя наиболее распространенными подходами, которые использовались в течение длительного времени, являются прикладной поведенческий подход (АВА) и лечение и образование детей с аутизмом и связанными с ним нарушениями коммуникации (ТЕАССН) (Huang et al., 2021, Rieske, 2019). Другие методы включают логопедию, трудотерапию, оценку и коррекцию питания, а также физиотерапию (Rieske, 2019). Фармакологические вмешательства ограничены и включают использование антидепрессантов и антипсихотических препаратов для облегчения некоторых психических симптомов аутизма (Huang et al., 2021). Симптомы тревоги, навязчивости и депрессии пытаются лечить с помощью селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и окситоцина (Black and Andreasen, 2020, Huang et al., 2021). Поскольку некоторые исследования продемонстрировали роль состава микробиома в регулировании поведенческих проблем (Neufeld et al., 2011), применение пробиотиков (Tan et al., 2021) показало положительный эффект у детей с аутизмом. Хотя на сегодняшний день было выдвинуто множество гипотез о возможных причинах этого расстройства, полного понимания нет. Таким образом, РАС по-прежнему считается неизлечимым, несмотря на все существующие поддерживающие методы лечения, которые направлены на облегчение симптомов, но не направлены на устранение действительной причины заболевания, которая до сих пор остается неясной. Поэтому данная статья посвящена патологии РАС и существующим данным об этиологии и патогенезе РАС. В частности, мы уделяем особое внимание выявлению аутичных генотипов во внутриутробном периоде и развитию аутичного фенотипа в постнатальный период. Мы показываем последовательные патологоанатомические и патофизиологические изменения, возникающие в результате инфекционной и воспалительной природы провоцирующих событий и провоцирующих факторов, которые играют определенную роль в развитии этого заболевания. Действительно, вирусные, бактериальные, грибковые и паразитарные инфекции во внутриутробном периоде вызывают системное воспаление, которое нарушает нормальное формирование мозга плода и способствует генетическим мутациям, эпигенетическим изменениям и иммунной дисфункции.

Клиническая картина РАС

Прежде чем углубляться в этиопатогенез аутизма, крайне важно охарактеризовать клиническую картину пациентов с РАС, которая включает в себя не только отклонения в поведении, но и различные соматические расстройства. Сопутствующие заболевания варьируются от среднего отита (Wimberley et al., 2018), инфекций полости рта (Somma et al., 2010) и урогенитальных инфекций до желудочно-кишечных (GI) и эндокринных нарушений (Общество аутизма, Нью-Йорк). В таблице 1 приведены сопутствующие заболевания и проблемы со здоровьем, часто

встречающиеся у пациентов с РАС. Помимо проблем с центральной нервной системой (ЦНС), у этих пациентов развиваются проблемы с периферической нервной системой (ПНС).

Таблица 1.Скачать asCSVXLSX
Сопутствующие заболевания при РАС

Заболевание

Клиническая картина

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Диарея, запор, диспепсия, нарушение пищеварения, хронический метеоризм, язвы кишечника и т.д.

Аллергия

Астма, пищевые аллергии, атопический дерматит и т.д.

Аутоиммунные заболевания

Антитела к различным белкам головного мозга

Эндокринные и метаболические проблемы

Гипотиреоз, дефицит фолиевой кислоты и витамина D

Неврологический

Нарушения слуха, зрения, обоняния, проприоцепции и т.д.

Хронические инфекции

Средний отит, кожные инфекции, фарингит, конъюнктивит и т.д.

Чувствительность и сопереживание

Представление о том, что люди с аутизмом нечувствительны к боли, в настоящее время в значительной степени является мифом. Например, в экспериментальном исследовании (Carissa Cascio et al., 2008) исследователи подвергали людей с рас легкому удару электрическим током, давлению, нагреванию или холоду. Результаты показали, что люди с аутизмом имеют нормальный болевой порог или даже могут быть более чувствительны к боли. Еще один миф, связанный с пациентами с аутизмом, заключается в том, что им не хватает эмпатии. Два исследования с визуализацией (Bird et al., 2010, Fan et al. 2014) показали, что островковая и передняя поясная извилины, области мозга, ответственные за сопереживание страданиям других людей, одинаково активны как у аутичных людей, так и у здоровых людей контрольной группы. Однако люди с РАС испытывают трудности с проявлением своих эмоций, что было связано с меньшей интенсивностью сигналов в тех же областях мозга.

Неврологические проблемы

Аутизм - это клинически сложное заболевание, при котором, помимо классических нейropsychиатрических симптомов и признаков, описаны многие сенсорные и моторные патологии (Bhat et al., 2011). Разнообразие этих клинических проявлений включает слуховые, зрительные, обонятельные, тактильные, вестибулярные и другие сенсорные расстройства (Crasta et al. 2020, Jorquera-Cabrera et al. 2017, McCormick et al. 2016, Suarez 2012). Кроме того, многие дети с аутизмом имеют различные типы двигательных нарушений, включая проблемы с мелкой и крупной моторикой, в виде плохо скоординированной походки, трудностей с манипулированием предметами и проблем с письмом (Bhat et al., 2011). У некоторых возникают проблемы с координацией движений левой и правой сторон тела (Thompson et al., 2017), что указывает на аномалии в мозолистом теле, которые будут рассмотрены в следующем разделе. У других может быть снижен мышечный тонус и, следовательно, проблемы с поддержанием осанки, равновесия или зрительно-моторной координации. Такое разнообразие патологий может указывать как на нарушения в ЦНС, так и на ПНС, включая афферентные и эфферентные пути.

Поскольку РАС - это в первую очередь расстройство нервного развития, интуитивно понятно, что у пациентов с аутизмом больше проблем с головным, спинным мозгом и ПНС. Примерами таких проблем являются различные типы головных болей, включая мигрень, а также эпилепсия (Kursun et al. 2021, Lukmanji et al. 2019, Pan et al. 2020, Vetri 2020). Интересно, что в обзоре (Vezzani et al., 2015) описаны различные инфекционные и воспалительные состояния, которые могут привести к развитию эпилепсии. Поскольку инфекции и воспаления почти повсеместно присутствуют при РАС, о чем будет рассказано далее в статье, эпилептические припадки не должны вызывать удивления у этих пациентов.

Проблемы с желудочно-кишечным трактом

Понимание возможных этиологических факторов и патогенетических механизмов может способствовать распознаванию и лечению различных заболеваний, связанных в настоящее время с аутизмом. Например, дети с аутизмом часто страдают от болевого синдрома и таких желудочно-кишечных симптомов, как боль в животе, вздутие живота, отрыжка, диарея или запор, метеоризм, тошнота и рефлюкс (Berry et al., 2015, Zeratsky, 2019). Правильное медикаментозное лечение этих заболеваний может улучшить качество жизни, самочувствие и поведение пострадавших пациентов.

Эндокринные и метаболические проблемы

Эндокринные проблемы часто недооцениваются у пациентов с РАС из-за множества других проблем. Кроме того, постоянное воспаление, аномальная микрофлора и ограничительное питание способствуют нарушению эндокринного здоровья (Loyacono et al., 2020). На самом деле, заболевания щитовидной железы являются одними из наиболее часто встречающихся у аутичных людей (Fini and Demeneix, 2019). Поскольку гормоны щитовидной железы необходимы для нормального метаболизма различных органов и тканей, включая нервную систему, крайне важно распознавать и лечить эти проблемы у пациентов с РАС, чтобы предотвратить дальнейшее обострение их симптомов. Интересно, что исследование (Петров А.М. и соавт., 2017) выявило связь между нарушением метаболизма холестерина и такими нейродегенеративными заболеваниями, как болезни Альцгеймера и Паркинсона, а также РАС. Было обнаружено, что такое нарушение обмена веществ, как сахарный диабет 2 типа, усугубляет симптомы РАС, вероятно, из-

за повреждения тканей из-за высокого уровня глюкозы в крови (Alhowikan et al., 2019). Более того, было обнаружено, что пищевые факторы и факторы окружающей среды, такие как дефицит фолиевой кислоты и витамина D, играют значительную роль в развитии аутичного фенотипа (Alhowikan et al., 2019). В целом, очевидно, что широкий спектр проблем со здоровьем, наблюдаемых у пациентов с РАС, поведенческих и соматических, должен иметь сложную, но общую этиологию, которой, как мы предполагаем, являются различные инфекции и стойкое системное воспаление.

Аутичный мозг: структурные, клеточные и молекулярные изменения

Вскрытия пациентов с аутизмом и визуализация головного мозга показали, что у этих детей часто наблюдаются существенные нарушения в анатомии мозга по сравнению с нейротипичными индивидуумами. Например, сообщалось, что в течение первого года жизни у детей-аутистов наблюдается увеличение мозга, которое исчезает к подростковому возрасту, но это объясняется скорее уменьшением различных областей мозга, чем возвращением к норме (Galvez-Contreras et al., 2020).

Нет никаких сомнений в том, что факторы, определяющие будущее РАС, развиваются либо в раннем послеродовом периоде, либо даже внутриутробно. Например, нейровизуализационное исследование 106 младенцев с высоким семейным риском РАС и 42 младенцев с низким риском показало, что гиперрасширение поверхности коры головного мозга в возрасте от 6 до 12 месяцев предшествует чрезмерному увеличению объема мозга, наблюдаемому в возрасте от 12 до 24 месяцев (Hazlett et al., 2017). Некоторые другие исследования показали, что у детей с РАС наблюдается значительное снижение количества клеток Пуркинье, образование которых начинается только во внутриутробном периоде, и, следовательно, это указывает на то, что связанные с РАС изменения в головном мозге имеют пренатальное происхождение (Fatemi 2016). Несколько исследований, посвященных изучению патологий поведения и навыков у детей с аутизмом, показывают, что у детей с аутизмом имеются многочисленные различия во многих областях мозга, которые могут приводить к нарушениям поведения и навыков. Различия были обнаружены в коре головного мозга (Herbert et al. 2002), височной коры и мозжечка (Ladd-Acosta et al., 2014), которые отвечают за нарушение навыков, обнаруживаемых у детей с аутичным поведением. Несколько исследований показывают, что патологические изменения в головном мозге происходят из-за постоянного воздействия воспалительных и окислительных факторов. Например, считается, что у пациентов с РАС нарушена связь аксонов из-за постоянного воспаления и окислительного стресса, которые приводят к активации глии и аномальной миелинизации (Galvez-Contreras et al., 2020). Хроническое воспаление вызывается рядом факторов, включая вирусные, бактериальные, грибковые и паразитарные инфекции, влияние аномальной микрофлоры и аутоиммунные или эндокринные патологии матери во время беременности – все это будет рассмотрено далее в статье. Устойчивое нейровоспаление, возникающее в результате этих провоцирующих событий, характеризуется гиперактивностью микроглии, резидентных макрофагов головного мозга, которые при хронической активации продолжают продуцировать провоспалительные цитокины, такие как IL-8 и TNF-альфа (Liao et al., 2020, Pangrazzi et al., 2020). В свою очередь, IL-8 активирует нейтрофилы, что приводит к постоянному острому воспалению, вызывающему окислительный стресс. Поскольку мозг содержит большое количество липидов, активные формы кислорода могут вызывать обширные повреждения ЦНС (Pangrazzi et al., 2020). Даже когда острое воспаление проходит, в случае некоторых инфекционных агентов хроническое воспаление может сохраняться, вырабатывая больше провоспалительных медиаторов и активных форм кислорода, которые могут повреждать ткани и органы.

Окислительное повреждение и аномальная миелинизация

Аномальная миелинизация при РАС возникает из-за того, что олигодендроциты, клетки, ответственные за миелинизацию нервов в ЦНС, особенно подвержены окислительному повреждению из-за недостаточного количества глутатиона и избытка сфинголипидов (Thorburne and Juurlink, 1996). На самом деле, в отчете (Galvez-Contreras et al., 2020) описывается множество областей мозга, которые имеют аномальную миелинизацию. Эти области включают орбитофронтальную кору, латеральную префронтальную кору, переднюю поясную извилину, дугообразный пучок, миндалевидное тело, медиальную колонну лемниска, таламус, височно-теменные соединения и некоторые другие (Galvez-Contreras et al., 2020). Примечательно, что магнитно-резонансная томография (МРТ) выявила асимметрию в этих областях мозга у когорты из 411 детей с РАС (Richards et al., 2020). Состояние персистирующего воспаления, вызванного различными факторами у детей с РАС, сделало неизбежным развитие у них повреждения нейронов и глии в результате побочных продуктов воспалительного процесса.

Молекулярные аномалии в мозге при РАС

Помимо серьезных изменений в мозге пациента с аутизмом, были также исследованы нарушения молекулярных путей. Исследование (Silva et al., 2019) показало, что микроделеции в хромосомной области 15q11.2 приводят к увеличению объема белого вещества, но уменьшению размера мозолистого тела. В то же время нарушение активности эпидермального фактора роста (EGF) или его рецепторов, которые участвуют в стимулировании пролиферации олигодендроцитов, также было связано с симптомами РАС. В частности, низкие уровни EGF были обнаружены у взрослых пациентов с высокофункциональным аутизмом (Suzuki et al., 2007). Обзор (Chen et al., 2014) продемонстрировал, что нарушение сигнальных путей IGF-1/PI3K/AKT/mTOR, как было установлено, играет определенную роль в различных нарушениях развития нервной системы (NDD), включая РАС, поскольку этот путь влияет на такие жизненно важные клеточные процессы, как метаболизм, реакция на гипоксию и, в случае нейронов - синтез нейромедиаторов (Pagani et al., 2021). Более того, исследование, проведенное (Aida et al. 2015) показали, что мышиные модели с нокаутированным рецептором GLT1 демонстрируют повышенное соотношение возбуждения и торможения в астроцитах, что приводит к повторяющимся моделям поведения. Это может свидетельствовать о нарушении транспорта глюкозы в глиальных клетках детей, страдающих аутизмом. В целом, эти исследования показывают, что патофизиология РАС и нарушение проводимости в головном мозге вызваны не одним изменением или несколькими подобными нарушениями, а различными факторами, которые влияют на сбалансированную миелинизацию, пролиферацию олигодендроцитов, апоптоз, клеточный метаболизм, реакцию на воспалительный стресс и аномальную выработку нейромедиаторов. Все эти нарушения в нормальном функционировании ЦНС вызваны генетическими и эпигенетическими изменениями, которые приводят к изменению регуляции транскрипции, что, в свою очередь, способствует серьезным изменениям, описанным ранее. Более того, инфекционные агенты и медиаторы воспаления также играют важную роль в этих изменениях, что делает их важными потенциальными мишенями для терапевтического лечения пациентов с РАС.

Роль воспаления головного мозга при РАС

Как видно из информации, представленной выше, воспаление ЦНС часто

встречается у детей с аутизмом. Хотя точный механизм того, как медиаторы воспаления приводят к РАС, еще предстоит выяснить, одна из причин, по которой стойкое воспаление вызывает развитие аутичного фенотипа, заключается в том, что оно изменяет морфологию астроцитов и микроглии в гиппокампе и лобной коре, двух важных областях для формирования памяти и познания высшего порядка. и поведение (Matta et al., 2019). Микроглия и астроциты играют важнейшую роль в синаптической пластичности при нормальном физиологическом состоянии; однако, когда они постоянно подвергаются воздействию инфекционных агентов и провоспалительных цитокинов, их морфология изменяется, влияя на их нормальное функционирование (Matta et al., 2019). Как будет обсуждаться далее в статье, эти дети подвергаются внутриутробным инфекциям и воспалительным процессам, что способствует аномальному развитию мозга. Поскольку воспалительное состояние сохраняется, глиальные клетки сохраняют свою аномальную форму, не в состоянии осуществлять синаптическую модификацию и сокращение.

Генетика, эпигенетика и транскриптомика РАС

Генетика

Аутизм - это многофакторное расстройство, при котором генетические и внешние факторы риска взаимодействуют, вызывая его развитие. Если поиск выполняется по базе данных генов SFARI(<https://gene.sfari.org>), результаты показывают приблизительно 700 генов, связанных с РАС, включая вариации числа копий (CNV), в то время как в некоторых работах сообщается о 1000 потенциальных генах, связанных с аутизмом (Ramaswami et al., 2020). И среди них были идентифицированы сотни генов, которые способствуют дефициту социальной коммуникации, когнитивных способностей и поведенческим проблемам у пациентов с РАС (Cheroni et al., 2020). Тем не менее, ни одна из этих мутаций, как было обнаружено, не объясняет более чем небольшую часть случаев аутизма. Известно, что гены-кандидаты, потенциально вовлеченные в развитие аутизма, участвуют в формировании архитектуры мозга плода и некоторых других органов и тканей (Masini et al., 2020). Примеры генов включают MECP2, CHD2, CHD7, FMR1, NF1, PTEN, CDKL5 и многие другие (Masini et al., 2020). Примечательно, что гены, которые, как было установлено, связаны с РАС, также, как было описано, участвуют в развитии других патологий. Например, мутации зародышевой линии в гене PTEN были выявлены у 20% детей с РАС, макроцефалией и аномалиями белого вещества (Busch et al., 2019). В то же время мутация этого гена связана с высоким риском развития различных злокачественных новообразований и множественных гамартом (Yehia et al., 2020). В качестве другого примера, мутации CHD2 связаны с различными NDD, характеризующимися приступообразной эпилептической энцефалопатией с рефрактерными припадками и прогрессирующим когнитивным снижением, связанным с этим (Carvill and Mefford, 2015). Заболевания, связанные с CD2, являются аутосомно-доминантными и вызываются патогенным вариантом *de novo*, что означает, что эти мутации носят спорадический характер (Карвилл и Меффорд, 2015). Какими бы важными они ни казались, генетические исследования играют незначительную роль в понимании этого заболевания. Вместо этого было обнаружено, что эпигенетические и транскриптомные исследования имеют решающее значение для выявления аномальных молекулярных путей и механизмов в качестве будущих терапевтических мишеней.

Эпигенетика и транскриптомика

Исследования экспрессии генов сыграли важную роль в сравнении групп людей

с РАС и контрольных образцов, чтобы определить, какие гены нарушены при РАС. Транскриптомные исследования необходимы как ключевое звено между измерением уровня белка и анализом генетической информации. В этой области исследования сосредоточены на эпигенетических и транскрипционных изменениях в развитии РАС. Например, гиперметилирование определенных участков MECP2 было связано с изменениями в поведении, наблюдаемыми при РАС (Masini et al., 2020). Более того, исследование, проведенное (Hughes et al. 2018) показали, что активация генов TLR2 и TLR4 при воздействии ЛПС в моноцитах пациентов с РАС приводила к постоянному усилению воспалительных процессов. Напротив, аналогичная активация в контрольной группе здоровых людей приводила к постепенному снижению активности этих путей. Это означает, что эти дети рождаются с аномальными эпигенетическими изменениями в иммунной системе, вызывающими стойкое воспалительное состояние. Фактически, исследования экспрессии генов показали, что у пациентов с РАС наблюдается значительное усиление регуляции генов, связанных с воспалительным процессом KEGG (He et al., 2019, Hughes et al., 2022). Более того, исследования по анализу транскриптома выявили существенные отклонения в паттернах экспрессии генов в микроглии, астроглии и кортикальных нейронах аутичных детей (Gupta et al., 2014; Вельмешев и др., 2020). Было также обнаружено, что регуляция транскрипции играет важную роль в фенотипе РАС. В частности, сообщалось, что ряд микроРНК (miRNAs), небольших некодирующих РНК, участвующих в регуляции транскрипции, были снижены (miR-23a-3p, miR-628-5p, miR-32-5p и miR-140-39) или повышены (miR-2467-5p и miR-7-5p) у этих пациентов (Sehovic et al., 2020). Эти микроРНК необходимы для регуляции различных процессов во время дифференцировки и пролиферации клеток, нацеливаясь на матричные РНК генов, которые, как было установлено ранее, участвуют в развитии РАС.

Обобщая данные генетики, эпигенетики и транскриптомики, представленные выше, можно сказать, что, хотя было обнаружено более 100 генов, предрасположенных к РАС, полезность этой информации остается неясной. С другой стороны, исследования экспрессии генов позволяют понять пороговые значения для дифференциальной экспрессии генов, что, в свою очередь, помогает выявить патологические пути (Ansel et al., 2017). В ходе исследований экспрессии генов, проведенных с 2011 года, была выявлена дифференцированная экспрессия примерно 12 000 генов у пациентов с РАС по сравнению с контрольной группой. Среди 12 000 дифференциально экспрессируемых генов, выявленных в различных исследованиях за последнее десятилетие, были выявлены три основных источника: мозг (около 3500 нарушенных генов), желудочно-кишечный тракт (около 2600 нарушенных генов) и линии лимфобластоидных клеток (5600 нарушенных генов) (Ansel et al., 2017). Примечательно, что эти исследования экспрессии генов аутизма позволили выявить различные пути, которые приводят к нарушениям клеточного цикла, иммунной функции, нейрогенеза и заболеваниям желудочно-кишечного тракта у пациентов с аутизмом. Это позволяет предположить, что устранение причин этих нарушений регуляции может привести к улучшению поведенческих и соматических симптомов у детей с РАС.

Родительские условия

Благополучие родителей является важным фактором, определяющим здоровье будущего ребенка, не только с точки зрения наследственности, но и с точки зрения аутоиммунного, метаболического и воспалительного воздействия, особенно проблем со здоровьем матери, на развивающийся плод. РАС не является исключением, поскольку различные эндокринные и инфекционные заболевания матерей имели сильную корреляцию с аутизмом у их детей. Например, в систематическом обзоре (Han et al.,

2021) были проанализированы 26 исследований и 32 мета-анализа, чтобы выявить связь между заболеваниями матери во время беременности и NDDS у потомства. Авторы сообщают, что преэклампсия, ожирение, гестационный диабет, аутоиммунные заболевания, стресс, депрессия и инфекции имели статистически значимую связь с РАС у детей (таблица 2). Кроме того, было обнаружено, что пренатальный стресс делает младенцев мужского пола более восприимчивыми к развитию РАС, в то время как младенцы женского пола более склонны к развитию аффективных расстройств в более позднем возрасте (Wilson et al., 2021). В случае преэклампсии высокое кровяное давление у матери приводит к нарушению притока крови к плаценте, что приводит к гипоксии плода, которая в первую очередь повреждает развивающийся мозг. Повышенный уровень глюкозы при гестационном диабете вреден для органов и тканей будущего ребенка из-за повышенного уровня гликирования конечных продуктов (AGE), что приводит к целому ряду проблем со здоровьем, в том числе НДД. Сообщалось, что гипотиреоз, независимо от его происхождения, но в основном воспалительной и аутоиммунной природы, связан с развитием аутизма (Wilson et al., 2021). Действительно, гормоны щитовидной железы играют важную роль в формировании ЦНС, поэтому неудивительно, что женщины с серьезным нарушением функции щитовидной железы подвергаются большему риску рождения детей с ЗППП.

Таблица 2.Скачать asCSVXLSX

Влияние заболеваний матери на развивающийся плод (Han et al., 2021, Wilson et al., 2021)

Состояние матери во время беременности

Влияние на плод

Преэклампсия

Нарушение притока крови к плаценте вредно для мозга плода

Гестационный диабет

Возраст повреждает различные органы и ткани

Ожирение

Высокий провоспалительный эффект

Гипотиреоз

Низкий уровень гормонов щитовидной железы вызывает аномалии развития мозга и задержку роста

Аутоиммунные заболевания

Высокий уровень воспалительных процессов

Хронический стресс

Воздействие кортизола в неподходящий момент во время внутриутробного развития может нарушить нормальное формирование мозга

Инфекции

Хроническое воспаление и токсические метаболиты повреждают развивающийся мозг и другие органы

Обобщая информацию, представленную в таблице 2, важно отметить, что все эти состояния, несмотря на разницу в клинических проявлениях, объединяет одно важное условие – хроническая иммунная активация и системное воспаление (Abell et al., 2015, Ellulu et al., 2017, Harmon et al., 2016, Liu et al 2017, Ши и др., 2021). Известно, что хронические инфекционные патологии являются индукторами хронического воспаления (Pahwa et al., 2021). Однако этиологическая связь между инфекцией и воспалением может быть двунаправленной, поскольку хроническое воспаление с низким градиентом может быть модулятором восприимчивости к инфекциям (Aguilera and Lenz, 2020, Kaspersen et al., 2016). То есть нельзя исключать, что, несмотря на разницу в нозологии материнских патологий, перечисленных в таблице 2, инфекции и воспаления могут совместно играть определенную роль в возникновении и развитии аутизма.

Материнские инфекции и воспалительные процессы при РАС

Было обнаружено, что различные инфекции у матери во время беременности имеют положительную корреляцию с клиническими проявлениями РАС. В публикации, опубликованной в 2019 году в журнале JAMA Psychiatry, показано участие материнской инфекции в развитии РАС. В статье были представлены результаты исследования, в ходе которого около 1,8 миллиона детей, родившихся в Швеции, наблюдались с самого рождения в течение более 40 лет (Al-Haddad et al., 2019). Результаты этого исследования показывают, что материнская инфекция, требующая госпитализации, увеличивает риск аутизма и депрессии в течение жизни наблюдаемых детей (Al-Haddad et al. 2019). В ходе датского исследования, которое длилось с 1980 по 2005 год, было обнаружено, что дети, рожденные от матерей, которые были госпитализированы из-за вирусной инфекции в первом триместре и бактериальной инфекции во втором триместре, имели более высокий риск диагностирования РАС (Atladóttir et al., 2010). В другом шведском исследовании (Lee et al., 2015) изучалась связь между материнской инфекцией во время беременности и риском развития РАС в общенациональной когорте новорожденных, составленной на основе регистров, с 1984 по 2007 год. Общая выборка включала более 2 миллионов человек с 24 414 случаями РАС (Lee et al., 2015). Результаты показали, что коэффициент вероятности развития этого заболевания увеличился примерно на 30% у детей, рожденных от матерей, у которых была инфекция на каком-либо этапе беременности. Примечательно, что при анализе подвыборки РАС с умственной отсталостью чаще ассоциировалось с термином "инфекции".

Другие клинические и эпидемиологические исследования также подтвердили роль материнской инфекции. В исследовании (Fang et al., 2015) данные о 4184 детях с диагнозом РАС и 16 734 детях контрольной группы, не страдающих аутизмом, в период с 2000 по 2007 год были получены из исследовательской базы данных Национального медицинского страхования. В частности, была получена и проанализирована информация об инфицировании матери, истории болезни и социально-демографических данных. Исследование показало, что риск развития РАС у ребенка несколько повышается, если мать дважды или более раз посещала больницу по поводу вагинальных инфекций во время беременности (Fang et al., 2015). Мета-анализ,

проведенный (Tiolesco et al., 2021), выявил корреляцию между материнской инфекцией и риском аутизма в 36 исследованиях, в которых оценивались дети с окончательным диагнозом РАС и их пренатальная подверженность инфекциям. Фактически, даже поправка на предвзятость публикации лишь незначительно снизила статистическую значимость. В проспективном многоцентровом исследовании (Joseph et al. 2017) проанализировали прошлые медицинские записи 889 детей с РАС и умственной отсталостью на предмет пренатального воздействия в течение 23-27 недель беременности в период с 2002 по 2004 год. Авторы сообщают, что оценка интервью, полученных от матерей, показала, что вагинальные инфекции на ранних сроках беременности, по-видимому, имеют повышенную связь с диагнозом РАС и умственной отсталостью. Другой мета-анализ (Jiang et al., 2016) показал, что среди 15 проанализированных исследований любая инфекция матери во время беременности увеличивала вероятность прогрессирования РАС у ребенка на 12%. Авторы предполагают два возможных механизма вовлечения материнских инфекций в формирование аутичного фенотипа у детей: прямое воздействие патогена на плод и повреждение головного мозга плода в результате активации материнского иммунитета в ответ на инфекцию.

Патогены, не имеющие стенок (L-формы).

Одним из самых интересных открытий о роли болезней матери в развитии аутичного фенотипа у детей стал патоген, также известный как L-форма. Это явление было обнаружено как в кишечнике пациентов с аутизмом, так и у их матерей (Маркова 2017, Маркова 2019). Патогенная микрофлора была представлена *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Morganella morganii*, *Chryseobacterium indologenes*, *Proteus mirabilis*, *Candida parapsilosis*, *Cryptococcus albidus*, *Rhodotorula mucilaginosa*, *Cryptococcus albidus*, *Aspergillus fumigatus* и некоторыми другими (Маркова, 2019). Интересно, что почти у всех аутичных детей в кишечнике, а также в системе кровообращения были обнаружены формы *Aspergillus fumigatus* с дефицитом в стенках, но у здоровых людей это обнаружено не было (Маркова, 2019). Кроме того, из крови детей с РАС были выделены *Candida parapsilosis* и *Rhodotorula mucilaginosa*, а также культуры условно-патогенных бактерий, которые часто являются причинами урогенитальных инфекций. Увеличение специфических характеристик IgG, IgM и IgA, наряду с типичным ростом плесени, стало решающим аргументом в пользу доказанного присутствия *Aspergillus fumigatus* почти у всех детей, страдающих аутизмом. Грибковая инфекция, такая как *Aspergillus fumigatus* или *Candida albicans*, может подавлять иммунную систему и нарушать нормальное развитие нервной системы из-за образования токсичных метаболитов (Маркова, 2019). Примечательно, что L-формы способны трансформироваться в полнофункциональную воспроизводящую клетку (Маркова, 2019). Теория заключается в том, что инфекция может передаваться вертикальным путем от матери к плоду во время беременности, поскольку было продемонстрировано, что L-формы способны проникать через плаценту (Маркова, 2019). Это открытие объясняет, почему ни одна терапия, применяемая для лечения РАС, не эффективна в одиночку, поскольку улучшение состояния микробиоты или воздействие исключительно на нейромедиаторы только улучшает некоторые симптомы. Однако фрагментарный подход не является лечебным, поскольку хроническое системное воспаление, присутствующее у детей с аутизмом, является многофакторным по своей природе. Следовательно, обследование беременных женщин на предмет пренатальных инфекций и соответствующее лечение может помочь снизить частоту РАС у детей.

TORCH-инфекции и нарушение иммунной регуляции

TORCH-инфекции - это группа врожденных инфекций, которые могут вызывать серьезные отклонения в развитии плода. TORCH означает токсоплазмоз, другие заболевания (сифилис, парвовирус В19, ВИЧ, ВГВ и ветряная оспа), краснуху, ЦМВ и ВПГ (Morsy et al., 2022). Эти патогены считаются тератогенами, поскольку они вызывают существенные аномалии развития у инфицированных плодов (Jash and Sharma, 2022). Клиническая картина TORCH-инфекций при рождении описана с такими симптомами, как менингоэнцефалит, церебральный паралич, тромбоцитопения, анемия, нейросенсорная глухота, нарушение зрения, судороги, внутричерепные кальцификации, задержка роста и существенная задержка в достижении основных этапов развития (Hon et al., 2020). Помимо нанесения вреда физическому благополучию младенца, TORCH-инфекции играют важную роль в нарушении нормального развития мозга и приводят к РАС.

Эти инфекции негативно влияют на развитие мозга во внутриутробном периоде, в течение которого происходит около 57% критической дифференциальной экспрессии генов в неокортексе (Kang et al., 2011). Предполагаемый механизм в данном случае заключается в том, что TORCH или другие инфекции могут вызывать внутриутробный цитокиновый шторм, который изменяет транскриптом головного мозга плода (Jash and Sharma, 2022). В частности, сообщалось, что уровень IL-17 был повышен в околоплодных водах этих матерей, а также в сыворотке крови многих пациентов с аутизмом (Jash and Sharma, 2022). В литературе показано, что IL-17 играет важную роль в бактериальных, грибковых, вирусных и паразитарных инфекционных процессах, аутоиммунных заболеваниях и даже раке (Ge et al., 2020). Он взаимодействует с такими медиаторами, как NF- κ B, MAPK, GM-CSF, IL-22 и IFN-гамма, вызывая провоспалительное состояние, особенно в селезенке, сердце и головном мозге (Ge et al., 2020). TORCH, как и другие патогены, вызывают сильную иммунную реакцию, которая повреждает организм хозяина, что приводит к серьезным проблемам с развитием, наблюдаемым у пациентов с РАС.

Формирование и патогенные эффекты аномального микробиома при РАС

Тяжелые нарушения, вызванные TORCH-инфекциями в виде “дисфункциональной или даже парализованной иммунной системы”, также запускают процесс формирования патогенной резидентной микрофлоры практически во всех органах и системах детей с РАС. Микробиота играет важную роль в пищеварении, усвоении питательных веществ, производстве витаминов и обмене веществ (Jandhyala et al., 2015, van de Wouw et al., 2017). Кроме того, недавно было показано, что он оказывает значительное влияние на двунаправленную передачу сигналов между микрофлорой кишечника и нервной системой, называемую осью микробиота-кишечник-мозг (Cryan and Dinan, 2012).

Клиническая картина дисбактериоза

При аутизме, наряду со многими симптомами, связанными с патологией нервной системы, у детей с РАС, как правило, возникают медицинские проблемы, связанные с желудочно-кишечным трактом (Зерацкий, 2019). Эти проблемы свидетельствуют о дисбактериозе, который клинически проявляется широким спектром симптомов расстройств пищеварения, включая диарею, спазмы, запор, вздутие живота, боли в животе, тошноту и рвоту (Holingue et al., 2018). Дисбактериоз у детей с аутизмом способствует развитию целого ряда других заболеваний различной степени тяжести. К

ним относятся кариес, воспаление пародонта, частые инфекционные поражения в виде стоматита, а также грибковые и бактериальные инфекции полости рта, сопровождающиеся неприятным запахом изо рта. Кроме того, стул детей с РАС часто содержит непереваренную пищу, имеет необычный цвет и запах, а в некоторых случаях и явные признаки преобладающей грибковой микрофлоры в виде плесневелых наростов на поверхности кала. Считается, что аномальная микробиота кишечника является основной причиной проявления этих симптомов.

Возможная первопричина дисбактериоза

Формирование и развитие микробиома кишечника в раннем детстве имеет важное значение для созревания иммунитета и программирования обмена веществ (Лозупон и др., 2012). Многие факторы могут нарушить формирование здорового микробиома. Одним из примеров такого фактора является способ доставки, который в значительной степени определяет микробный состав кишечника у детей в раннем возрасте. Младенцы, родившиеся с помощью кесарева сечения (КС), не имеют контакта с вагинальным микробиомом матери по сравнению с младенцами, родившимися путем вагинальных родов (ВД), что позволяет предположить, что роды с КС нарушают раннее формирование и развитие кишечного микробиома у младенцев, увеличивая риск заражения кожной микрофлорой (например, золотистым стафилококком, стрептококком мутанс, пропионибактериями угрей, и другие бактерии, принадлежащие к четырем типам – Actinobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes и Proteobacteria), преобладают в кишечнике младенцев, родившихся в результате КС (Davis 1996, Dominguez-Bello et al., 2010). Список возможных патологий, связанных с формированием дисбактериоза кишечника, разнообразен. Для большинства из них связь между дисбактериозом кишечника и другими патологическими процессами пока не установлена, но для некоторых причинно-следственная связь и лежащие в ее основе механизмы были продемонстрированы. Примерами последних являются сахарный диабет 1 типа (Vatanen et al., 2016, Vatanen et al., 2018) и аллергия (Chua et al., 2018, Lee et al., 2018). Например, согласно результатам лонгитюдного исследования (Rogers and Kim, 2020), заражение матери во время беременности вирусом краснухи и цитомегаловирусом увеличило вероятность развития сахарного диабета 1 типа у детей в 12 и 4 раза соответственно. Доказанное участие патогенов TORCH и этиологических факторов, нарушающих нормальное формирование иммунной системы, может указывать на то, что дисбактериоз может развиваться из-за нарушения иммунной регуляции и воспаления.

Смещение в сторону аномальной микробиоты при РАС

Дисбактериоз можно определить как патологическое нарушение гомеостаза микробиоты, вызванное дисбалансом между микроорганизмами, присутствующими в естественной микрофлоре человека, особенно в кишечнике. Например, было обнаружено, что у пациентов с РАС наблюдается дисбактериоз с аномальным соотношением Firmicutes и Bacteroidetes, при котором количество первых снижается, а количество вторых значительно повышается в кишечнике (Finegold et al., 2010). По не до конца понятным причинам было продемонстрировано, что бактериодеты имеют сильную корреляцию с аутичным поведением на моделях грызунов (Sivamaruthi et al., 2020). Тем не менее, некоторые сообщения предполагают, что этот конкретный вид участвует в возникновении аутоиммунных заболеваний, нарушая нормальную функцию Т-хелперов, и способствует проницаемости кишечника за счет усиления экспрессии провоспалительного цитокина IL-6 (Al-Haddad et al., 2019, Markova, 2017). Последний, безусловно, должен присутствовать в небольших количествах в головном

мозге плода, чтобы способствовать дифференцировке стволовых клеток в нейроглию, но его избыток приводит к повреждению из-за гиперактивации иммунной системы (Ravaccia и Ghafourian, 2020). Более того, исследования показывают, что виды *Clostridium* также связаны с дисфункцией в социальной сфере, а также с нарушением обучения и памяти (Alharthi et al., 2022). На самом деле, многие виды этого рода способны вызывать эти проблемы из-за их способности выделять такие нейротоксины, как бета-2-токсин пара-крезола (Alharthi et al., 2022, Sivamaruthi et al., 2020). Первые могут нарушать фагоцитоз и адгезию лейкоцитов, ингибировать систему цитохрома р450 в печени и влиять на синтез нейромедиаторов, в то время как последние, как известно, вызывают некротический энтероколит. В обоих случаях ослабленная иммунная система и чрезмерно проницаемая стенка кишечника приводят к устойчивому системному воспалению и воспалению головного мозга, вызывающему симптомы РАС.

Кишечная микробиота жизненно важна для общего здоровья кишечника и нормального функционирования таких процессов, как переваривание пищи, регуляция иммунной системы, выработка энергии и, согласно последним данным, поведение. Это означает, что микробный дисбактериоз, чрезмерный рост потенциально патогенных микроорганизмов, низкое разнообразие микробиома или низкий уровень полезных бактерий у пациентов с РАС могут повлиять на их поведение. Анализ метаболома у детей с аутизмом выявил нарушения во многих метаболических путях, которые могут быть связаны с когнитивными функциями. Недавние исследования показали, что микробиом кишечника подает сигналы окружающей среды, которые могут изменять реакцию организма на раздражители, модифицируя эпигеном хозяина, влияя на метилирование ДНК, модификацию гистонов и некодирующие РНК. Наиболее изученными эпигенетическими модификаторами, продуцируемыми микробиотой, являются короткоцепочечные жирные кислоты, хотя другие продукты кишечной микробиоты также могут вызывать эпигенетические изменения в ДНК хозяина (Kushak et al., 2022).

Роль аномальной микрофлоры в развитии аутизма была показана в исследовании, которое выявило увеличение количества клостридий, а также чрезмерный рост других спорообразующих анаэробов, микроаэрофильных бактерий и нескольких кластеров клостридий I/IX типа и *C. bolteae* (46-кратное увеличение) в секрете желудка и двенадцатиперстной кишки, чего не наблюдалось в контрольной группе (Finegold et al 2002). Другое исследование подтвердило увеличение количества нитей *Clostridia*, показав, что их присутствие сильно коррелирует с проблемами желудочно-кишечного тракта у этих детей (Parracho et al., 2005). В некоторых других исследованиях у детей с РАС и дисфункцией желудочно-кишечного тракта было выявлено повышенное количество *Desulfovibrio* и *Bacteroides vulgatus*, что связано с тяжестью аутизма (Finegold et al., 2010, Tomova et al., 2015). Весьма вероятно, что десульфовибриоз может быть еще одним фактором воспаления желудочно-кишечного тракта, поскольку он является основным источником сероводорода, который токсичен для эпителиальных клеток толстой кишки (Carbonero et al., 2012) и может ухудшать рабочую память (Ritz et al., 2016). Более того, в исследовании (Bojović et al., 2020) была изучена роль определенных бактерий в развитии NDDs. Результаты этого исследования показали увеличение числа потенциально опасных бактерий *Clostridium* в группе пациентов с NDD по сравнению с контрольной группой. Примечательно, что в группе пациентов с NDD было значительно меньше видов обычных комменсальных бактерий. *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus gallinarum*, *Streptococcus pasteurianus*, *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacteria* sp. были обнаружены у меньшего числа пациентов или даже отсутствовали у некоторых пациентов с НДД (Bojović et al., 2020).

Авторы предположили, что столь резкие изменения в микрофлоре этих пациентов были связаны с изменением выработки короткоцепочечных жирных кислот у детей с НДД.

Аномальный микробиом начинает формироваться при рождении

Формирование микрофлоры младенца, нормальной или патологической, начинается с момента его рождения либо путем вагинальных родов, либо путем КС. У детей с РАС этот микробиом состоит из большего, чем обычно, количества стафилококков, стрептококков, актиномицетов, патогенных клостридий, *Egertella lenta*, *Propionibacterium asnes*, а также патогенных грибов, таких как *Candida*, *Aspergillus* и других микромицетов (К. Алибек, доктор медицинских наук, неопубликованные данные, 2022 год). Эти микробы также способствуют развитию патологического состояния при аутизме, усиливая хроническое воспаление, окислительный стресс и интоксикацию, вызванные факторами вирулентности или химическими токсинами, которые они выделяют.

Чрезмерный рост клостридиальных бактерий

Исследование также показывает, что у детей-аутистов с избыточным ростом спорообразующей нити *Clostridium* в кишечнике развилась регрессивная форма РАС, в дополнение к тяжелым симптомам со стороны желудочно-кишечного тракта (Hughes et al., 2018, Sandler et al., 2000). Хотя прием ванкомицина улучшал коммуникацию и социальное поведение, симптомы РАС обычно возобновлялись вскоре после прекращения этого лечения (Hughes et al., 2018). В другом исследовании (Saleem et al., 2020) оценивались уровни различных аминокислот, окислителей и побочных продуктов биохимических реакций, таких как аммиак, в плазме и сыворотке крови. Авторы сообщают, что у пациентов с РАС наблюдалось значительное нарушение метаболизма аминокислот, высокая концентрация аммиака и повышенный окислительный стресс (Saleem et al., 2020).

Избыточный рост бактерий в тонком кишечнике

Еще одной проблемой желудочно-кишечного тракта, часто встречающейся у пациентов с РАС, является избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике (SIBO), который проявляется вздутием живота, диареей и болью в животе после употребления богатых углеводами блюд, бобовых, злаковых или избытка клетчатки (Adike and DiBaise, 2018, Rana and Bhardwaj, 2008). В исследовании (Wang et al., 2018) 310 детей с РАС были обследованы на наличие SIBO, и результаты показали статистически значимую корреляцию между SIBO и аутистическими симптомами нарушения социальной сферы. В целом, по-видимому, дисбиотический микробиом участвует в формировании патологического состояния при аутизме, усиливая провоспалительное состояние, хроническое воспаление, окислительный стресс и интоксикацию, вызванные токсичными метаболитами, выделяемыми патогенной микрофлорой.

Биопленки являются основным препятствием на пути лечения дисбактериоза

При обсуждении патогенной микрофлоры у пациентов с РАС важно уточнить, почему антимикробная терапия не дает желаемого эффекта вскоре после завершения лечения. Похоже, что биопленки играют решающую роль в этой проблеме. Биопленка - это сложная структура микробиома, состоящая из различных бактериальных колоний или клеток одного типа в группе, прикрепленных к поверхности. Эти клетки диспергированы во внеклеточных полимерных субстанциях, представляющих собой матрицу, состоящую из эДНК, белков и полисахаридов, которые показали высокую

устойчивость к антибиотикам (Sharma et al., 2019). Около 80% рецидивирующих и хронических бактериальных инфекций возникают из-за биопленок (Sharma et al., 2019). Было обнаружено, что микробные клетки внутри биопленок обладают в 10-1000 раз большей устойчивостью к антибиотикам, чем планктонные клетки (Mah, 2012). *Streptococcus mutans*, *Enterococcus faecalis*, синегнойная палочка, золотистый стафилококк, эпидермальный стафилококк и кишечная палочка известны своей способностью образовывать биопленки (Sharma et al., 2019). Другая группа патогенов, включая *Clostridia* spp., дрожжи (*Candida*) и грамотрицательные бактерии, вызывают хронические инфекции желудочно-кишечного тракта у хозяина, когда они защищены биопленкой. Кроме того, эти биопленки служат защитой для патогенов, предотвращая их распознавание и уничтожение иммунной системой (Kernien et al., 2018). Стабильность биопленки объясняется матрицей, которая состоит из отрицательно заряженного полисахаридного вещества, удерживаемого вместе с положительно заряженными ионами металлов (кальция, магния и железа). Микробы в биопленке расположены таким образом, что они защищены от воздействия ультрафиолета, токсичности металлов, кислот, солености, фагоцитоза, антибиотиков, противомикробных средств и иммунной системы (Anwar et al., 1990). Защита, которую биопленки обеспечивают микробам, не позволяет кратковременным введением противомикробных препаратов преодолеть проблему дисбактериоза из-за преобладания патогенной микрофлоры. В то же время мы не можем исключить возможность устойчивости к противомикробным препаратам как у бактерий, так и у грибов именно из-за их способности образовывать биопленки.

Иммунная дисфункция при РАС

Как обсуждалось ранее в этой статье, дети с РАС, помимо прочего, страдают от иммунной дисфункции. Действительно, нарушение регуляции иммунной системы делает этих детей восприимчивыми к воздействию условно-патогенных микроорганизмов. Кроме того, они становятся склонными к развитию аутоиммунных заболеваний, которые, по определению, наносят вред различным тканям и органам ребенка, который уже родился с некоторыми структурными аномалиями некоторых органов из-за нежелательного внутриутробного воздействия токсичных или инфекционных агентов. Эти проблемы включают аллергические реакции, контактный дерматит, хроническое воспаление и персистирующие инфекции, такие как средний отит, а также инфекции желудочно-кишечного тракта (Общество аутистов США). Роль вирусов, которая будет обсуждаться далее, не была четко определена при РАС, поскольку у многих людей, в частности, герпесвирусы. Тем не менее, считается, что нарушение иммунной регуляции у детей с аутизмом происходит из-за пренатального или послеродового заражения некоторыми человеческими вирусами герпеса или краснухи, в дополнение к различным факторам, рассмотренным выше. По-видимому, постоянное присутствие TORCH-инфекций, а также дисбиотической микрофлоры препятствует нормальному функционированию иммунной системы.

Механизмы нарушения иммунной регуляции при некоторых TORCH-инфекциях

Цитомегаловирус

Цитомегаловирус (ЦМВ) относится к семейству вирусов герпеса человека и поражает примерно 60-90% населения земного шара (Söderberg-Nauclér, 2012). Кроме того, врожденная ЦМВ-инфекция является основной причиной различных неврологических нарушений и потери слуха у детей (Vorrapa et al., 2013). Хотя риск развития отдаленных последствий врожденного ЦМВ высок, у большинства младенцев

эта инфекция протекает бессимптомно. Тем не менее, примерно у 10-15% этих детей развиваются долгосрочные осложнения (Vorrana et al., 2013). Первичная ЦМВ-инфекция обычно вызывает легкое заболевание у иммунокомпетентных людей, проявляющееся лимфопенией, лимфаденопатией, лихорадкой, трансаминаитом и спленомегалией. Напротив, ЦМВ может нанести существенный вред детям с ослабленным иммунитетом (Bateman et al., 2021), а пациенты с РАС не защищены от вредного воздействия этого вируса.

ЦМВ кодирует множество белков и микроРНК, которые позволяют вирусу размножаться и распространяться в организме, минуя иммунную систему и приводя к неблагоприятным последствиям для здоровья (Jackson et al., 2017). Первичная ЦМВ-инфекция запускает серию клеточно-опосредованных иммунных реакций, сначала с участием врожденных NK-клеток, затем адаптивных CD4+ и CD8+ Т-клеток и плазматических клеток (Jackson et al., 2011). ЦМВ может периодически реактивироваться в этих иммунных клетках, что приводит к порочному циклу стимуляции медиаторов воспаления, аутоиммунным заболеваниям и, в некоторых случаях, раку. Адаптивный иммунный ответ на ЦМВ, как и на многие другие вирусы, характеризуется появлением большого количества эффекторных Т-клеток памяти, вызывающих “инфляцию памяти”, которая представляет собой клональную экспансию CD8+-специфичных Т-клеток, специфичных для ЦМВ (O'Hara et al., 2012, Pardieck et al., 2018). В целом, было показано, что ЦМВ-инфекция связана с более высокой заболеваемостью и смертностью у носителей с ослабленным иммунитетом (Rahbar et al., 2013, Savva et al., 2013, Wolmer-Solberg et al., 2013).

Вирус Эпштейна-Барра

Вирус Эпштейна-Барра (ВЭБ) - это очень успешный вирус герпеса человека, который в какой-то момент своей жизни поражает более 90% людей во всем мире (Ressing et al., 2015). Передача ВЭБ через слюну приводит к инфицированию эпителиальных клеток ротоглотки. Из эпителиальных клеток ВЭБ может инфицировать В-клетки, которые являются основным резервуаром вируса. ВЭБ может передаваться между различными типами клеток, в основном В-клетками и эпителиальными клетками. Системные аутоиммунные заболевания часто протекают в виде перекрывающихся синдромов с симптомами и характерными аутоантителами. Более того, поскольку вирус может переключаться между латентным и литическим жизненным циклом, ВЭБ может вызывать хронические реактивирующие инфекции (Houen and Trier, 2021). ВЭБ вызывает латентную инфекцию в В-лимфоцитах, характеризующуюся ограниченной экспрессией вирусных генов. Чтобы произвести новое вирусное потомство, ВЭБ реактивируется из латентного состояния. Во время активной фазы ВЭБ использует клеточные механизмы для экспрессии более 80 своих генов. Несмотря на то, что ВЭБ-специфичные Т-лимфоциты могут реагировать и уничтожать инфицированные клетки, ВЭБ остается в организме хозяина на всю жизнь из-за многочисленных иммунных механизмов уклонения и подавления (Ressing et al., 2015).

Хотя симптоматическая ВЭБ-инфекция редко встречается у младенцев, иногда она может вызывать такие неврологические расстройства, как менингит, энцефалит, поперечный миелит, синдром Гийена-Барре, мозжечковую атаксию, нарушения сна и психозы (CDC 2020). Помимо этих патологий, ВЭБ-инфекция может вызывать гематологические и иммунные проблемы. Вирус может вызывать тяжелый лимфоцитоз, нейтропению, гемофагоцитарный синдром, гипогаммаглобулинемию и лимфопролиферативные заболевания. Эти иммуносупрессивные состояния делают инфицированных людей склонными к вторичным инфекциям (CDC 2020).

Краснуха

Синдром врожденной краснухи (CRS) - это заболевание младенцев, которое возникает в результате заражения матери вирусом краснухи (Lanzieri et al., 2020). Заражение этим вирусом в первом триместре может привести к мертворождению, выкидышу и серьезным врожденным дефектам (Lanzieri et al., 2020). К счастью, после двадцатой недели беременности дефекты встречаются редко. Хотя у матерей это заболевание в основном протекает бессимптомно, их дети почти всегда страдают от него, особенно если заражение происходит в течение первых 12 недель беременности (Lanzieri et al., 2020). Ранние осложнения включают глухоту, катаракту, пороки сердца, заболевания головного мозга, деформации костей и повреждение печени или селезенки у новорожденных (Lanzieri et al., 2020). Поздними проявлениями CRS являются диабет, дисфункция щитовидной железы и зрительные или неврологические нарушения.

Развитие идей

Все приведенные выше примеры показывают, что большое разнообразие патогенных микроорганизмов может играть определенную роль в возникновении, развитии или ухудшении течения РАС. И существует высокая вероятность того, что несколько случаев РАС могут быть вызваны не одной инфекционной патологией, а полиинфекцией. Многие посмертные образцы пациентов с аутизмом содержали 2-3 инфекции, в том числе различные вирусы герпеса, включая HHV-6 и ЦМВ, в то время как в образцах здоровых людей в контрольной группе было обнаружено не более одного вируса (Lintas et al., 2010). Основываясь на этом относительно ограниченном исследовании, можно сделать еще один возможный вывод: в тканях мозга людей с аутизмом содержится несколько различных вирусов, которые принадлежат к разным серотипам, видам и даже семействам, что позволяет предположить, что эти патогены могут провоцировать развитие аутичного фенотипа путем поддержания хронического воспаления, вредного для организма. хозяина. В целом, похоже, что РАС может быть вызвано вирусными, бактериальными и грибковыми инфекциями матери, которые вызывают аберрантные генетические, эпигенетические и транскриптомные изменения, а также серьезные изменения в головном мозге и даже некоторых других органах этих детей.

Выводы

Расстройства аутистического спектра - это целый ряд проблем в развитии нервной системы, которые часто клинически проявляются в виде повторяющегося поведения, ограниченных интересов и отсутствия способности к регулярному социальному взаимодействию. Воспалительная и инфекционная природа этого заболевания в настоящее время является преобладающей теорией об этиологии этого расстройства, в то время как другие гипотезы, связанные с невнимательными родителями и воздействием тяжелых металлов, больше не имеют силы. Воспаление у плода может быть вызвано различными факторами, начиная от TORCH-инфекций и заканчивая патогенами, передающимися от матери. Еще одним важным фактором, способствующим дисфункции иммунной, гуморальной и нервной систем у пациентов с РАС, является преобладание патогенной микрофлоры. Все эти факторы вызывают устойчивое системное воспаление и окислительный стресс, которые вызывают мутации, аномальные эпигенетические изменения и некроз тканей в различных органах, особенно в головном мозге. Некроз и воспаление вызывают отек мозга и последующее сморщивание, что приводит к необратимым изменениям в анатомии и физиологии, приводящим к отчетливому аутичному фенотипу. В целом, результаты

исследований, рассмотренных в этой статье, позволяют предположить, что будущие методы улучшения симптомов могут быть основаны на профилактике и лечении материнских инфекций во время беременности и даже до нее. У детей с РАС комплексная антимикробная и противовоспалительная терапия может не только улучшить соматические симптомы, но и повысить эффективность методов лечения, направленных на устранение поведенческих проблем у этих пациентов.

Признание

Мы благодарны Эндрю Лефковицу, генеральному директору и председателю правления FLAASK, LLC, за его финансовую, административную и моральную поддержку, оказанную в этой работе.

Программа финансирования

Исследование было профинансировано компанией FLAASK, LLC.

Этика и безопасность

Эта статья не содержит никаких исследований с участием людей или животных, проведенных кем-либо из авторов.

Вклад авторов

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в написание и редактирование этой статьи.

Конфликты интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.