

МЕДИЦИНСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ
MEDICAL SUPPORT

Динамика уровня маркеров повреждения центральной нервной системы при лечении пациентов с аутизмом

Докукина Т.В.

Республиканский научно-практический центр психического здоровья
(РНПЦ психического здоровья),
г. Минск, Республика Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5147-8192>, e-mail: polak0208@mail.ru

Голубева Т.С.

Республиканский научно-практический центр психического здоровья
(РНПЦ психического здоровья),
г. Минск, Республика Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5159-3796>, e-mail: tgosinf@mail.ru

Лапыш О.М.

Республиканский научно-практический центр психического здоровья
(РНПЦ психического здоровья),
г. Минск, Республика Беларусь
<https://orcid.org/0000-0002-6696-2494>, e-mail: o.lapysh@mail.ru

Актуальность и цель. Исследования с целью выявления серологических маркеров белковой природы, ассоциированных с развитием расстройств аутистического спектра, являются актуальными для совершенствования методов диагностики. Выявлялась взаимосвязь между количественным содержанием фосфорилированного тау-белка и легких цепей нейрофиламентов в крови у детей с аутизмом и изменением клинической картины заболевания при терапевтических вмешательствах.

Методы и методики. Исследовались дети в возрасте от 3-х до 12-ти лет с диагнозами: детский аутизм — 23 ребенка; нарушение психоречевого развития вследствие органического поражения головного мозга — 34; условно здоровые дети — 15 человек. Проведен сбор анамнестических сведений, объективный осмотр, анализ медицинской документации. При патопсихологическом исследовании использованы: Детский скрининговый тест, Рейтинговая шкала аутизма у детей (CARS); тест системы Human Tau [pT181] phosphoELISA Kit (КНО0631, США), также Human Neurofilament-Light Chain (NFL) ELISA Kit (EiAab, США) для количественного определения фосфорилированной изоформы тау-белка и легких цепей нейрофиламентов в образцах крови методом иммуно-ферментного анализа. Статистическая обработка данных проводилась с применением критериев Манна-Уитни для двух несвязанных выборок, Крускала-Уоллиса для нескольких несвязанных выборок, Уилкоксона для двух связанных выборок. Анализ качественных признаков проводился с использованием критерия Фишера.

Результаты. При исследовании количественного содержания в плазме крови фосфорилированного тау-белка и легких цепей нейрофиламентов в сыворотке крови в динамике у 18 пациентов с аутизмом было выявлено достоверное снижение содержания фосфорилированного тау-белка ($p < 0,001$, Критерий Вилкоксона) и легких цепей нейрофиламентов ($p = 0,007$, Критерий Вилкоксона) при назначении патогенетического лечения с положительным эффектом от терапии. Результаты исследования продемонстрированы на реальном клиническом примере.

Выводы. Показано, что определение количественного содержания маркеров повреждения центральной нервной системы в крови может применяться при оценке изменения функционального состояния ее нейронального и аксонального аппарата под влиянием проводимой терапии у детей с аутизмом. Возможно дальнейшее развитие исследований с использованием полученных результатов при сопоставлении клинических, нейропсихологических и биохимических показателей при оценке динамики клинической картины заболевания.

CC BY-NC

Ключевые слова: аутизм, расстройств аутистического спектра (РАС), маркеры повреждения центральной нервной системы, фосфорилированный тау-белок, легкие цепи нейрофиламентов, аксональный аппарат, патогенетическое лечение, динамика клинической картины

Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (проект № М21-087).

Для цитаты: Докукина Т.В., Голубева Т.С., Лыпыш О.М. Динамика уровня маркеров повреждения центральной нервной системы при лечении пациентов с аутизмом // Аутизм и нарушения развития. 2024. Том 22. № 1. С. 76–84. DOI: <https://doi.org/10.17759/autdd.2024220110>

Dynamics of the Markers to the Central Nervous System Damage in the Treatment of Patients with Autism

Tatiana V. Dokukina

Republican Scientific and Practical Center for Mental Health,
Minsk, Republic of Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5147-8192>, e-mail: polak0208@mail.ru

Tatiana S. Golubeva

Republican Scientific and Practical Center for Mental Health,
Minsk, Republic of Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5159-3796>, e-mail: tgosinf@mail.ru

Olga M. Lapysh

Republican Scientific and Practical Center for Mental Health,
Minsk, Republic of Belarus
<https://orcid.org/0000-0002-6696-2494>, e-mail: o.lapysh@mail.ru

Objectives. Studies to identify serologic markers of the nature of protein associated with the development of autism spectrum disorders are relevant for the improvement of diagnostic methods. The relationship between the quantitative content of phosphorylated tau protein and light chains of neurofilaments in the blood of children with autism and changes in the clinical picture of the disease during therapeutic interventions was revealed.

Methods. Children aged from 3 to 12 years with diagnoses: infantile autism – 23 children; impaired psycho-verbal development due to organic brain damage – 34; conditionally healthy children – 15 people were studied. Anamnestic data was collected, an objective examination was conducted, and medical records were analyzed. The study utilized: the Denver Developmental Screening Test, the Childhood Autism Rating Scale (CARS); Human Tau [pT181] phospho-ELISA Kit system test (KHO0631, USA), as well as the Human Neurofilament-Light Chain (NFL) ELISA Kit (EiAab, USA) for the quantitative determination of the phosphorylated isoform of tau protein and light chains of neurofilaments in blood samples by enzyme-linked immunoassay. The statistical processing of data was performed using the Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, and Wilcoxon tests. Qualitative features were analyzed using Fisher's criterion.

Results. When studying the quantitative content of phosphorylated tau protein in the blood plasma and neurofilament light chains in the blood serum over time in 18 patients with autism, a significant decrease in the content of phosphorylated tau protein ($p < 0.001$, Wilcoxon test) and neurofilament light chains ($p = 0.007$, Wilcoxon test) was revealed when prescribing pathogenetic treatment with a positive effect from therapy. An example of a clinical case is presented.

Conclusions. It is shown that the determination of the quantitative content of markers of central nervous system damage in blood can be used to assess changes in the functional state of its neuronal and axonal apparatus under the influence of therapy in children with autism. It is possible to further develop the research using the results obtained in the comparison of clinical, neuropsychological and biochemical indicators in assessing the dynamics of the clinical picture of the disease.

Keywords: autism, autistic spectrum disorders (ASD), markers of central nervous system damage, phosphorylated tau protein, neurofilament light chain, axonal apparatus, pathogenetic treatment, dynamics of the clinical picture

Funding. The study was carried out with the financial support of the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (project No. M21-087).

For citation: Dokukina T.V., Golubeva T.S., Lapysh O.M. Dynamics of the Markers to the Central Nervous System Damage in the Treatment of Patients with Autism. *Autizm i narusheniya razvitiya = Autism and Developmental Disorders*, 2024. Vol. 22, no. 1, pp. 76–84. DOI: <https://doi.org/10.17759/autdd.2024220110> (In Russian; abstract in English).

Введение

Аутизм относится к числу наиболее тяжелых, инвалидизирующих и социально значимых психических заболеваний. Причины аутизма до сих пор не ясны. Согласно современным представлениям, это одно из идиопатических заболеваний, этиологическими предпосылками которого является совместное действие генетических и экзогенных (средовых) факторов [20; 22; 23; 25]. Аутизм — расстройство, возникающее из-за нарушения развития головного мозга. Оно характеризуется выраженным и всесторонним дефицитом социального взаимодействия и общения, а также ограниченными интересами и повторяющимися стереотипными действиями [1; 10].

Ранний детский аутизм долгое время в классификаторах МКБ-10 (Международная классификация болезней 10-го пересмотра) и DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) относился к группе нарушений психологического развития, довольно разнообразной по составу. В 2013 г. концепция аутизма изменилась. В DSM-V появился термин «расстройства аутистического спектра», включающий аутизм (синдром Каннера), синдром Аспергера, детское дезинтегративное расстройство и неспецифическое первазивное нарушение развития [10].

Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность расстройств аутистического спектра (РАС) с каждым годом возрастает во всем мире. Этой проблеме и вопросам помощи людям с аутизмом посвящены материалы ООН в связи со Всемирным днем распространения информации о проблеме аутизма в 2018 году [7]. Увеличение распространенности аутизма с 60-х до 90-х гг. XX века — с 4 до 40 на 10 тысяч детей привлекло внимание исследователей всего мира. Существует мнение, что такое резкое увеличение не связано с истинным возрастанием числа случаев этого заболевания. Высокая распространенность РАС у детей, родившихся с 1980 по 1991 г., очевидно обусловлена расширением диагностических критериев и совершенствованием средств диагностики [17]. По официальным статистическим данным, в Республике Беларусь на конец 2022 года число детей, находящихся под диспансерным наблюдением с расстройствами аутистического спектра, составило 3383 [2].

Возникновение аутизма связывают с нарушением развития мозга. Существует необходимость во внедрении методик раннего выявления РАС с целью сво-

временного включения детей с данной патологией и их родителей в программы помощи, чтобы смягчить глубину психических и поведенческих расстройств. Последние исследовательские работы по этиологии расстройств аутистического спектра посвящены механизмам развития симптомов этого состояния. Нейрофизиологические исследования свидетельствуют о нарушении функции зеркальных нейронов, строения мозжечка и нейромедиаторных связей в его области, о нарушении синаптических связей, а также дифференциации нейронов различных областей головного мозга [4]. Понимание механизмов развития РАС позволит объяснить коморбидность аутистических расстройств и других заболеваний (эпилепсии, псориаза, аутоиммунных). Актуальным представляется проведение исследований для выявления серологических маркеров белковой природы, ассоциированных с развитием расстройств аутистического спектра.

Тау-белок образует клеточный цитоскелет, однако если белок тау избыточно фосфорилирован, он прекращает выполнять свои функции, собирается в нейрофибриллярные клубки, что приводит к повреждению нейронов [18]. Легкие цепи нейрофиламентов в норме рассматриваются как внутриклеточная структурная часть нервных отростков, однако при процессах аксонального повреждения и нейродегенерации они проникают в межклеточное пространство [19].

Данные научных публикаций показали увеличение уровня Serum 100 Beta Protein (S100B), тау, Neuron-specific Enolase (NSE), активной каспазы-3, белков M30 и M65, NfL в крови у детей с РАС [9; 12; 13; 19]. Кроме того, была установлена положительная корреляция между уровнем S100B и уровнями тау, M30 и M65, между уровнем тау и NSE, а также между уровнем NSE и M65. Обратная корреляция была определена между возрастом пациента и уровнем M65. Эти результаты свидетельствуют о наличии повреждения нейронов, аксонов и глиальных клеток у детей с диагнозом РАС, а также о том, что апоптоз и некроз усиливаются и могут быть более интенсивными, особенно у детей младшего возраста [11; 14; 15; 21]. Результаты также подтверждают важность ранней диагностики и вмешательства при аутизме для своевременной и эффективной компенсации выявленных нарушений.

Современные высокочувствительные методы позволяют определить тау-белок и легкие цепи нейрофиламентов не только в цереброспинальной жидкости, но и в сыворотке крови, открывая возможность для их рутинной диагностики в клинической практике.

Проведено исследование с целью выявления взаимосвязи между количественным содержанием фосфорилированного тау-белка и легких цепей нейрофиламентов в крови у детей с аутизмом с изменением клинической картины заболевания при терапевтических вмешательствах.

Методы

В исследование были включены дети в возрасте от 3 до 12 лет с диагнозами: детский аутизм (F 84.0 по МКБ 10) – 23 ребенка; нарушение психоречевого развития вследствие органического поражения головного мозга – 34 ребенка; и 15 условно здоровых детей. Получено информированное согласие родителей на участие детей в исследовании. Критерии включения пациентов из исследования: тяжелая сопутствующая соматическая патология.

Пациенты были разделены на три группы: основную и две группы сравнения. Основная группа – пациенты с диагнозом детский аутизм (F84.0 по МКБ 10). Группа сравнения 1 – пациенты с диагнозом нарушение психоречевого развития вследствие органического поражения головного мозга. Группа сравнения 2 – здоровые дети.

Проведены сбор анамнестических сведений, объективный осмотр, анализ медицинской документации.

Патопсихологическое исследование включало использование следующих методик: Денверский скрининговый тест (Denver Developmental Screening Tests, DDST), Рейтинговая шкала аутизма у детей (Childhood Autism Rating Scale, CARS) [8].

Для количественного определения уровня маркеров нейродегенерации и аксонального повреждения нейрональных клеток в клиническом материале (кровь) использовали следующие коммерческие тест-системы: Human Tau [pT181] phospho Elisa Kit (KHO0631, США), Human neurofilament Light (NF-L) chain Elisa Kit (EiAab, США). Определяли количественное содержание фосфорилированного тау-белка в образцах плазмы крови, количественное содержание легких цепей нейрофиламентов в образцах сыворотки крови детей, включенных в исследование.

Отобран клинический случай, анализ проведен на основании выписки из медицинской карты, а также специально разработанной для исследования регистрационной карты. Рекомендации The CARE Guideline Development были соблюдены. Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве их объекта» (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects) и требованиями технического кодекса установившейся практики «Надлежащая клиническая практика» (ICH GCP). Получено информированное согласие от матери пациента на лечение, участие в исследовании и последующую публикацию обезличенных научных данных.

Использованы также методы статистической обработки данных с применением непараметрических критериев. Статистическая обработка данных проведена с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics v. 23.0 (IBM Corporation, США).

Результаты и обсуждение

Проведено клиническое патопсихологическое исследование детей в сформированных группах (см. табл. 1).

Результаты тестирования с применением Денверского скринингового теста в основной группе показали наличие статистически значимых различий частоты отклонений в индивидуальном развитии ($p < 0,05$, критерий Фишера (ϕ)), в развитии тонкой моторно-адаптивной деятельности ($p < 0,01$, критерий Фишера (ϕ)) и в речевом развитии ($p < 0,05$, критерий Фишера (ϕ)) между основной группой 1 и группой сравнения 1. В группе сравнения 2 показатели данного исследования соответствовали возрастной норме. По результатам тестирования детей основной группы с применением Рейтинговой шкалы аутизма у детей (CARS), учитывающей частоту и интенсивность наблюдаемых поведенческих реакций, разница по итоговому показателю в баллах между основной группой 1 и группой сравнения 1 была статистически значима ($p < 0,001$, критерий Манна-Уитни) (см. табл. 2)

Таблица 1

Результаты комплексной клинической диагностики

Показатель	Основная группа (n=23)	Группа сравнения 1 (n=34)	Группа сравнения 2 (n=15)
Средний возраст	6±0,4	7±0,4	6±0,4
Пол (мальчики/девочки)	20/3	26/8	13/2
Анамнез (отягощен/нет)	20/4	15/19	15/0
Семейно-бытовые условия (удовлетворительные/нет)	23/0	34/0	15/0
Физическое развитие (норма/нет)	23/0	30/4	15/0
Сопутствующие заболевания (есть/нет)	23/0	34/0	15/0
Данные лабораторных исследований (норма/нет)	23/0	34/0	15/0

Таблица 2

Данные патопсихологического исследования, Me – медиана, [] – интерквартильный интервал, p – уровень значимости

Группа, статистический критерий	Денверский скрининг-тест (отклонения есть, человек (%))				Рейтинговая шкала аутизма у детей (CARS), баллы
	Индивидуальное развитие	Тонкая моторно-адаптивная деятельность	Речевое развитие	Грубые моторные навыки	
Основная группа (n=23)	17 (74%)	15 (65%)	17 (74%)	10 (44%)	35,1±0,9 Me=35,0 [32,0; 39,0]
Группа сравнения 1 (n=34)	17 (50%)	9 (27%)	15 (44%)	9 (27%)	19,7±1,8 Me=17,0 [12,8; 26,9]
Группа сравнения 2 (n=15)	0	0	0	0	0
Критерий Фишера (φ) Критерий Манна-Уитни (U) группа 1, группа 2	φ=0,1845 p<0,05	φ=2,956 p<0,01	φ=2,282 p<0,05	φ=1,326 p>0,05	U=93,5 p<0,001

По результатам количественного определения маркеров нейродегенерации в крови детей в исследуемых группах не было выявлено статистически значимых различий между группами по количественному содержанию фосфорилированного тау-белка в плазме крови (p=0,221, критерий Крускала-Уоллиса) и легких цепей нейрофиламентов в сыворотке крови (p=0,574, критерий Крускала-Уоллиса) (см. табл. 3).

Однако при исследовании количественного содержания в крови фосфорилированного тау-белка и легких цепей нейрофиламентов в динамике у 18-ти пациентов из 23-х пациентов основной группы, у которых наблюдался положительный эффект от те-

рапии, направленной на улучшение функционального состояния головного мозга, было выявлено достоверное снижение содержания фосфорилированного тау-белка (p < 0,001, Критерий Вилкоксона) и легких цепей нейрофиламентов (p = 0,007, Критерий Вилкоксона) (см. табл. 4).

Результаты исследования демонстрируем на клиническом примере.

Клинический пример

Ребенок Д.К. 5 лет 10 месяцев, рожден от первой беременности. Со слов матери, беременность протекала без осложнений, роды нормальные. Выписан из стационара на пятый день, вскармливание естествен-

Таблица 3

Количественное содержание фосфорилированного тау-белка в образцах плазмы крови, легких цепей нейрофиламентов в образцах сыворотки крови детей, включенных в исследование, Me – медиана, [] – интерквартильный интервал, p – уровень значимости

Группа, статистический критерий	Фосфорилированный тау-белок, пг/мл	Легкие цепи нейрофиламентов, пг/мл
Основная группа (n=23)	63,38±13,10 Me=34,8 [19,5; 82,5]	3,57±1,32 Me=0,3 [0,3; 5,1]
Группа сравнения 1 (n=34)	56,86±10,31 Me=38,1 [16,1; 81,7]	13,09±3,88 Me=0,3 [0,3; 19,35]
Группа сравнения 2 (n=15)	26,31±3,42 Me=21,2 [16,4; 40,1]	3,29±0,88 Me=2,2 [0,3; 6,7]
Критерий Манна-Уитни (U) группа 1, группа 2	U=360,5 p=0,620	U=337,0 p=0,316
Критерий Манна-Уитни (U) группа 1, группа 3	U=116,0 p=0,091	U=148,5 p=0,425
Критерий Манна-Уитни (U) группа 2, группа 3	U=191,5 p=0,168	U=251,0 p=0,924
Критерий Крускала-Уоллиса, группы 1–3	χ ² =3,018 p=0,221	χ ² =1,111 p=0,574

Таблица 4

Количественное содержание фосфорилированного тау-белка в образцах плазмы крови, легких цепей нейрофиламентов в образцах сыворотки крови детей, включенных в исследование, в динамике, Me – медиана, [] – интерквартильный интервал, p – уровень значимости

Группа / эффект от лечения	Фосфорилированный тау-белок, пг/мл		Критерий Вилкоксона	Легкие цепи нейрофиламентов, пг/мл		Критерий Вилкоксона
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
Основная группа / с улуч-шением (n=18)	58,7±11,9 Me=48,6 [20,0; 67,0]	22,0±2,7 Me=16,6 [13,7; 35,2]	W= -3,680 p < 0,001	26,5±4,5 Me=28,6 [5,8; 39,8]	12,7±2,9 Me=11,6 [2,5; 16,4]	W = -2,675 p = 0,007
Основная группа / без дина-мики (n=5)	36,2±9,0 Me=27,8 [19,5; 57,3]	37,2±10,4 Me=26,6 [20,8; 58,9]	W= -0,405 p = 0,686	37,0±10,4 Me=48,6 [14,0; 54,3]	29,4±7,1 Me=24,3 [16,5; 44,8]	W = -1,214 p = 0,225

ное (грудное). Прививался в установленном порядке. Со слов матери, до 1,5 лет ребенок развивался нормально. Затем родители обратили внимание на особенности поведения: он не смотрел в глаза, не откликался на имя, постоянно повторялись манипуляции с дверной ручкой, отсутствовал указательный жест. В городском клиническом детском психиатрическом диспансере врачом-психиатром-наркологом установлен диагноз детский аутизм. Проводились логопедические и психокоррекционные мероприятия, без эффекта. Документы ребенка были представлены на МРЭК для установления группы инвалидности. Заключение МРЭК: ребенок-инвалид, степень утраты здоровья 3.

По просьбе родителей пациент направлен в Республиканский научно-практический центр психического здоровья. Мать предъявляла жалобы на отсутствие у ребенка речи, гиперактивность, неусидчивость, отсутствие контакта, постоянные манипуляции с дверной ручкой, отставание в психическом развитии ребенка.

На приеме: Ребенок не выполняет простые инструкции. На имя откликается, если к нему настойчиво обращается мама. Визуальный контакт затруднен, присутствуют стереотипные движения, неусидчив. Речь не развита: произносит отдельные звуки. Понимание обращенной речи отсутствует. Навыки самообслуживания развиты частично. Указательный жест отсутствует. Игровая деятельность не сформирована. В еде не избирателен.

Родителями подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенту назначено патопсихологическое тестирование. Наряду с этим проводился анализ крови на определение уровней маркеров повреждения центральной нервной системы.

Анализ данных патопсихологического тестирования показал, что у ребенка выявлено наличие признаков аутизма, легкая степень выраженности. Детско-родительские отношения в семье уважительные, доверительные. Оба родителя активно занимаются воспитанием и развитием ребенка. Отмечается нестабильный эмоциональный фон у матери, так как она испытывает чувство страха, тревоги по отношению к сыну, к его будущей самостоятельной жизни. Родители

испытывают симпатию к ребенку и верят в его будущее.

Определение уровней маркеров повреждения центральной нервной системы показало следующие результаты:

Фосфорилированный тау-белок – 120,9 пг/мл (норма 0-10 пг/мл);

Легкие цепи нейрофиламентов – 36,5 пг/мл (норма 30-40 пг/мл).

Пациенту назначен курс лечебной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции. Протокол лечения включал воздействие низкочастотным (0,9 Гц) импульсным магнитным полем в течение 20 минут на проекцию левой дорсолатеральной префронтальной коры ежедневно, с перерывом на выходные дни согласно инструкции по применению, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 25.04.2019 № 047-0419 «Метод лечения общих расстройств развития, специфических расстройств развития речи и языка транскраниальной магнитной стимуляцией».

После первых процедур мамой отмечено заметное изменение в поведении ребенка: он стал смотреть в глаза матери, проявил интерес к предметам домашней обстановки. При последующих процедурах упорядочилось поведение, появились новые слоги.

Выполнено 24 процедуры ритмической транскраниальной магнитной стимуляции. Ребенок переносил процедуры хорошо, нежелательных реакций выявлено не было.

По окончании курса наблюдается стабильный эмоциональный фон, ребенок усидчив, стал выполнять простые просьбы, отзывается на имя. Во время повторной консультации был спокоен, адекватен. По данным психологической диагностики, отмечается положительная динамика. Со слов мамы: на занятиях в детском дошкольном учреждении с логопедом стал более усидчив, выполняет задания без стимульной помощи.

Определение маркеров повреждения центральной нервной системы в сыворотке крови после окончания курса лечебной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции показало следующие результаты:

Фосфорилированный тау-белок – 36,3 нг/мл;

Легкие цепи нейрофиламентов – 4,5 нг/мл.

Как видно из приведенных данных, клиническое улучшение состояния ребенка сопровождалось выраженной тенденцией к снижению уровня фосфорилированного тау-белка и легких цепей нейрофиламентов. Последнее свидетельствует о нормализации функционального состояния как нейронального, так и аксонального аппарата центральной нервной системы. Повышение уровня фосфорилированного тау-белка в крови отражает непрерывность и прогрессивность течения патологического процесса. Изменения в концентрации легких цепей нейрофиламентов отражают степень деградации аксонов нейронов головного мозга, позволяя прогнозировать, как будут развиваться изменения в тканях головного мозга и, соответственно, как будет меняться клиническая картина заболевания.

Заключение

Полученные в представленном исследовании результаты оценки динамики уровня фосфорилированного тау-белка и уровня легких цепей нейрофиламентов в крови допускают возможность применения указанных маркеров как показателей изменения функционального состояния центральной нервной системы

под влиянием проводимой терапии у детей с аутизмом. Результаты настоящего исследования согласуются с работами российских авторов, которые занимались данной проблемой. Так, в работе Г.В. Рева с соавт. сделано предположение о роли нарушений развития эпифиза в данной патологии при дисгенезе мозгового песка. Поэтому следует создавать архив биопатов материала по данной патологии с учетом всех звеньев патогенеза. Не исключается возможность лечения аутизма не только с помощью педагогических коррекционных методов, но и применением физиотерапии [6]. С.Г. Никитина с соавт. предлагают проводить оценку тяжести окислительного стресса для прогноза течения заболевания при РАС [5]. Для поиска эффективных методов лечения данной патологии активно используются экспериментальные модели [3; 16]. Поиск диагностических маркеров при расстройствах аутистического спектра продолжается [24]. В перспективе возможно дальнейшее развитие исследований в области разработки новых методов оказания медицинской помощи пациентам с аутизмом с использованием полученных результатов как дополнительных диагностических критериев при сопоставлении клинических, нейропсихологических и биохимических показателей при оценке динамики клинической картины заболевания. ■

Литература

1. *Аршатская О.С.* Психологическая помощь ребенку раннего возраста при формирующемся детском аутизме // Дефектология. 2005. № 2. С. 46–56.
2. *Голубева Т.С., Осипчик С.И., Гребень Н.Ф.* и др. Показатели психического здоровья детского населения Республики Беларусь // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2023. № 3. С. 15–23.
3. *Лавров Н.В., Шабанов П.Д.* Расстройства аутистического спектра: этиология, лечение, экспериментальные подходы к моделированию // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2018. Т. 16. №. 1. С. 21–27.
4. *Макашева В.А.* Распространенность расстройств аутистического спектра: скрининг, региональный регистр. Роль медицинского психолога в лечебно-диагностическом и реабилитационном процессе // Современные проблемы клинической психологии и психологии личности: Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием (14–15 сентября 2017 г.). Новосибирск: Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, 2017. С. 75–84.
5. *Никитина С.Г., Еришова Е.С., Чудакова Ю.М.* и др. Окислительные повреждения ДНК клеток периферической крови и внеклеточной ДНК плазмы крови как показатель тяжести окислительного стресса при расстройствах аутистического спектра и психозах у детей // Психиатрия. 2021. Т. 19 № 4. С 15-25. Doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-15-25
6. *Рева Г.В., Гульков А.Н., Биктулова А.В.* и др. Патогенез когнитивных расстройств при аутизме // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 2. С. 127.
7. ООН: нужно использовать потенциал людей с аутизмом, а не запереть их в больницах [Электронный ресурс] // Новости ООН. 2 апреля 2018. URL: <https://news.un.org/ru/story/2018/04/1327011> (дата обращения: 05.02.2024).
8. *Шоплер Э., Райхлер Р. Дж., ДеВеллис Р. Ф.* и др. Рейтинговая шкала аутизма у детей C.A.R.S. [Электронный ресурс] / Schopler E., Reichler R.J., DeVellis R.F. [и др.]; перевод и адаптация Морозова Т.Ю., Довбня С.В. 2011. 7 с. URL: https://autism-frc.ru/ckeditor_assets/attachments/3801/cars.pdf (дата обращения: 05.02.2022).
9. *Ayaydin H., Kirmiz A., Çelik H. et al.* High Serum Levels of Serum 100 Beta Protein, Neuron-specific Enolase, Tau, Active Caspase-3, M30 and M65 in Children with Autism Spectrum Disorders // Clinical Psychopharmacology and Neuroscience. 2020. Vol. 18. № 2. Pp. 270–278. DOI:10.9758/cpn.2020.18.2.270
10. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5) / American Psychiatric Association. 5th ed. Washington: American Psychiatric Publishing, 2013. 991 p. ISBN 978-0-89042-554-1. DOI:10.1176/appi.books.9780890425596
11. *Dong D., Zielke R., Yeh D. et al.* Cellular Stress and Apoptosis Contribute to Pathogenesis of Autism Spectrum Disorders // Autism Research. 2018. Vol. 11. № 7. Pp. 1076–1090. DOI:10.1002/aur.1966
12. *Eftekharian M.M., Komaki A., Oskooie V.K. et al.* Assessment of Apoptosis Pathways in Peripheral Blood of Autistic Patients // Journal of Molecular Neuroscience. 2019. Vol. 69. № 4. Pp. 588–596. DOI:10.1007/s12031-019-01387-9
13. *El-Ansary A.K., Ben Bacha A.G., Al-Ayadhi L.Y.* Proinflammatory and proapoptotic markers in relation to mono and di-cations in plasma of autistic patients from Saudi Arabia // Journal of Neuroinflammation. 2011. Vol. 8. № 1. Article № 142. 9 p. DOI:10.1186/1742-2094-8-142

14. *Espinosa-Oliva A.M., García-Revilla J., Allonso-Bellido I.M. et al.* Brainiac Caspases: Beyond The Wall of Apoptosis // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2019. Vol. 13. Article № 500. 9 p. DOI:10.3389/fncell.2019.00500
15. *García-Domínguez I., Suárez-Pereira I., Santiago M. et al.* Selective deletion of Caspase-3 gene in the dopaminergic system exhibits autistic-like behaviour // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2021. Vol. 1044. Article № 110030. 15 p. DOI:10.1016/j.pnpbp.2020.110030
16. *Gasowska-Dobrowolska M., Kolasa-Wołosiuk M., Cieślak M. et al.* Alterations in Tau Protein Level and Phosphorylation State in the Brain of the Autistic-Like Rats Induced by Prenatal Exposure to Valproic Acid // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22. № 6. Article № 3209. 34 p. DOI:10.3390/ijms22063209
17. *Hansen S.N., Schendel D.E., Parner E.T.* Explaining the increase in the prevalence of autism spectrum disorders: The proportion attributable to changes in reporting practices // *JAMA Pediatrics*. 2015. Vol. 169. № 1. Pp. 56–62. DOI:10.1001/jamapediatrics.2014.1893
18. *Kawata K., Liu C.Y., Merkel S.F. et al.* Blood biomarkers for brain injury: What are we measuring? // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2016. Vol. 68. Pp. 460–473. DOI:10.1016/j.neubiorev.2016.05.009
19. *Khalil M., Teunissen C.E., Otto M. et al.* Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders // *Nature Reviews: Neurology*. 2018. Vol. 14. Pp. 577–589. DOI:10.1038/s41582-018-0058-z
20. *Lampi K.M., Lehtonen L., Tran P.L. et al.* Risk of autism spectrum disorders in low birth weight and small for gestational age infants // *The Journal of Pediatrics*. 2012. Vol. 161. № 5. Pp. 830–836. DOI:10.1016/j.jpeds.2012.04.058
21. *Lv M.N., Zhang H., Shu Y. et al.* The neonatal levels of TSB, NSE and CK-BB in autism spectrum disorder from Southern China // *Translational Neuroscience*. 2016. Vol. 7. № 1. Pp. 6–11. DOI:10.1515/tnsci-2016-0002
22. *Rossignol D.A., Frye R.E.* A review of research trends in physiological abnormalities in autism spectrum disorders: immune dysregulation, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and environmental toxicant exposures // *Molecular Psychiatry*. 2012. Vol. 17. Pp. 389–401. DOI:10.1038/mp.2011.165
23. *Sandin S., Lichtenstein P., Kuja-Halkola R. et al.* The familial risk of autism // *JAMA*. 2014. Vol. 311. № 17. Pp. 1770–1777. DOI:10.1001/jama.2014.4144
24. *Shen L., Liu X.K., Zhang H. et al.* Biomarkers in autism spectrum disorders: Current progress // *Clinica Chimica Acta*. 2020. Vol. 502. Pp. 41–54. DOI:10.1016/j.cca.2019.12.009
25. *Wu S., Wu F., Ding Y. et al.* Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2017. Vol. 135. № 1. Pp. 29–41. DOI:10.1111/acps.12666

References

1. Arshatskaya O.S. Psikhologicheskaya pomoshch' rebenku rannego vozrasta pri formiruyushchemsya detskom autizme [Psychological support for an early age child in forming infantile autism]. *Defektologiya = Defectology*, 2005, no. 2, pp. 46–56. (In Russ.)
2. Golubeva T.S., Osipchik S.I., Greben' N.F. et al. Pokazateli psikhicheskogo zdorov'ya detskogo naseleniya Respubliki Belarus' [Indicators of mental health of child population in the Republic of Belarus]. *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdavookhraneniya = Issues of organization and informatization of healthcare*, 2023, no. 3, pp. 15–23. (In Russ., abstr. In Engl.)
3. Lavrov N.V., Shabanov P.D. Rasstroystva autisticheskogo spektra: etiologiya, lecheniye, eksperimental'nyye podkhody k modelirovaniyu [Autism spectrum disorders: etiology, treatment, experimental approaches to modeling]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*, 2018, Vol. 16, no. 1. pp. 21–27. (In Russ., abstr. In Engl.)
4. Makasheva V.A. Rasprostranennost' rasstroystv autisticheskogo spektra: skrining, regional'nyi registr. Rol' meditsinskogo psikhologa v lechenno-diagnosticheskom i reabilitatsionnom protsesse [Autism Morbidity: Screening, Regional Registration. The Role of a Medical Psychologist in the Processes of Diagnostic & Rehabilitation]. In *Sovremennyye problemy klinicheskoi psikhologii i psikhologii lichnosti: Materialy vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem (14–15 sentyabrya)*
5. Nikitina S.G., Ershova E.S., Chudakova Yu.M. et al. Okislitel'nyye povrezhdeniya DNK kletok perifericheskoy krovi i vnekletochnoy DNK plazmy krovi kak pokazatel' tyazhesti oksidativ'nogo stressa pri rasstroystvakh autisticheskogo spektra i shizofrenii u detey [Oxidative damage to DNA of peripheral blood cells and extracellular DNA of blood plasma as an indicator of the severity of oxidative stress in autism spectrum disorders and schizophrenia in children]. *Psikhiatriya. Psychiatry*, 2021, T. 19, no. 4, pp. 15–25. Doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-15-25. (In Russ., abstr. In Engl.)
6. Reva G.V., Gulkov A.N., Biktulova A.V. et al. Patogenez kognitivnykh rasstroystv pri autizme [Pathogenesis of cognitive disorders in autism] // *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. Modern problems of science and education*, 2020, no. 2, p. 127. (In Russ., abstr. In Engl.)
7. OON: nuzhno ispol'zovat' potentsial lyudei s autizmom, a ne zapirat' ikh v bol'nitsakh [UN: You have to utilize autistic people's potential, not lock them up in hospitals] [Web resource] // *Novosti OON [UN News]*. 2 April 2018. URL: <https://news.un.org/ru/story/2018/04/1327011> (Accessed 05.02.2024). (In Russ.)
8. Schopler E., Reichler R.J., DeVellis R.F. et al. Reitingovaya shkala autizma u detei C.A.R.S. [Childhood Autism Rating Scale (CARS)] [Web resource] / translated and adapted by Morozov T.Yu., Dovbnaya S.V. 2011. 7 p. URL: https://autism-frc.ru/ckeditor_assets/attachments/3801/cars.pdf (Accessed 05.02.2022).
9. Ayaydin H., Kirmit A., Çelik H. et al. High Serum Levels of Serum 100 Beta Protein, Neuron-specific Enolase, Tau, Active Caspase-3, M30 and M65 in Children with Autism Spectrum Disorders. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 2020, vol. 18, no. 2, pp. 270–278. DOI:10.9758/cpn.2020.18.2.270
10. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5) / American Psychiatric Association. 5th ed. Washington: Publ. American Psychiatric Publishing, 2013. 991 p. ISBN 978-0-89042-554-1. DOI:10.1176/appi.books.9780890425596

11. Dong D., Zielke R., Yeh D. et al. Cellular Stress and Apoptosis Contribute to Pathogenesis of Autism Spectrum Disorders. *Autism Research*, 2018, vol. 11, no. 7, pp. 1076–1090. DOI:10.1002/aur.1966
12. Eftekharian M.M., Komaki A., Oskooie V.K. et al. Assessment of Apoptosis Pathways in Peripheral Blood of Autistic Patients. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2019, vol. 69, no. 4, pp. 588–596. DOI:10.1007/s12031-019-01387-9
13. El-Ansary A.K., Ben Bacha A.G., Al-Ayadhi L.Y. Proinflammatory and proapoptotic markers in relation to mono and dications in plasma of autistic patients from Saudi Arabia. *Journal of Neuroinflammation*, 2011, vol. 8, no. 1, article no. 142. 9 p. DOI:10.1186/1742-2094-8-142
14. Espinosa-Oliva A.M., García-Revilla J., Allonso-Bellido I.M. et al. Brainiac Caspases: Beyond The Wall of Apoptosis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2019, vol. 13, article no. 500. 9 p. DOI:10.3389/fncell.2019.00500
15. García-Domínguez I., Suárez-Pereira I., Santiago M. et al. Selective deletion of Caspase-3 gene in the dopaminergic system exhibits autistic-like behaviour. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2021, vol. 1044, article no. 110030. 15 p. DOI:10.1016/j.pnpbp.2020.110030
16. Gąssowska-Dobrowolska M., Kolasa-Wołosiek M., Cieślak M. et al. Alterations in Tau Protein Level and Phosphorylation State in the Brain of the Autistic-Like Rats Induced by Prenatal Exposure to Valproic Acid. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol. 22, no. 6, article no. 3209. 34 p. DOI:10.3390/ijms22063209
17. Hansen S.N., Schendel D.E., Parner E.T. Explaining the increase in the prevalence of autism spectrum disorders: The proportion attributable to changes in reporting practices. *JAMA Pediatrics*, 2015, vol. 169, no. 1, pp. 56–62. DOI:10.1001/jamapediatrics.2014.1893
18. Kawata K., Liu C.Y., Merkel S.F. et al. Blood biomarkers for brain injury: What are we measuring? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2016, vol. 68, pp. 460–473. DOI:10.1016/j.neubiorev.2016.05.009
19. Khalil M., Teunissen C.E., Otto M. et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nature Reviews: Neurology*, 2018, vol. 14, pp. 577–589. DOI:10.1038/s41582-018-0058-z
20. Lampi K.M., Lehtonen L., Tran P.L. et al. Risk of autism spectrum disorders in low birth weight and small for gestational age infants. *The Journal of Pediatrics*, 2012, vol. 161, no. 5, pp. 830–836. DOI:10.1016/j.jpeds.2012.04.058
21. Lv M.N., Zhang H., Shu Y. et al. The neonatal levels of TSB, NSE and CK-BB in autism spectrum disorder from Southern China. *Translational Neuroscience*, 2016, vol. 7, no. 1, pp. 6–11. DOI:10.1515/tnsci-2016-0002
22. Rossignol D.A., Frye R.E. A review of research trends in physiological abnormalities in autism spectrum disorders: immune dysregulation, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and environmental toxicant exposures. *Molecular Psychiatry*, 2012, vol. 17, pp. 389–401. DOI:10.1038/mp.2011.165
23. Sandin S., Lichtenstein P., Kuja-Halkola R. et al. The familial risk of autism. *JAMA*, 2014, vol. 311, no. 17, pp. 1770–1777. DOI:10.1001/jama.2014.4144
24. Shen L., Liu X.K., Zhang H. et al. Biomarkers in autism spectrum disorders: Current progress. *Clinica Chimica Acta*, 2020, vol. 502, pp. 41–54. DOI:10.1016/j.cca.2019.12.009
25. Wu S., Wu F., Ding Y. et al. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2017, vol. 135, no. 1, pp. 29–41. DOI:10.1111/acps.12666

Информация об авторах

Докукина Татьяна Васильевна, доктор медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник отдела психических и поведенческих расстройств раздела «Наука», Республиканский научно-практический центр психического здоровья (РНПЦ психического здоровья), г. Минск, Республика Беларусь, e-mail: polak0208@mail.ru

Голубева Татьяна Сергеевна, кандидат биологических наук, заведующий отделом наркологии и клинико-эпидемиологических исследований раздела «Наука», Республиканский научно-практический центр психического здоровья (РНПЦ психического здоровья), г. Минск, Республика Беларусь, e-mail: tgosinf@mail.ru

Лапыш Ольга Михайловна, врач-психиатр-нарколог, заведующая 3-м психиатрическим отделением раздела «Здравоохранение», Республиканский научно-практический центр психического здоровья (РНПЦ психического здоровья), г. Минск, Республика Беларусь, e-mail: o.lapysh@mail.ru

Information about the authors

Tatiana V. Dokukina, Doctor of Medicine, Associate Professor, Chief Researcher of the Department of Mental and Behavioral Disorders of the «Science» Section, Republican Scientific and Practical Center for Mental Health (RSPC Mental Health), Minsk, Republic of Belarus, e-mail: polak0208@mail.ru

Tatiana S. Golubeva, PhD in Biology, Head of the Department of Narcology and Clinical-Epidemiological Research, Section «Science», Republican Scientific and Practical Center for Mental Health (RSPC Mental Health), Minsk, Republic of Belarus, e-mail: tgosinf@mail.ru

Olga M. Lapysh, Psychiatrist-Narcologist (Head) of the 3rd Psychiatric Department of the «Healthcare» Section, Republican Scientific and Practical Center for Mental Health (RSPC Mental Health), Minsk, Republic of Belarus, e-mail: o.lapysh@mail.ru

Получена 02.02.2024

Принята в печать 27.03.2024

Received 02.02.2024

Accepted 27.03.2024