

Н.В. Устинова<sup>1,2</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1,3</sup>,  
А.А. Баранов<sup>1</sup>, Е.А. Вишнева<sup>1,3</sup>, Е.В. Кайтукова<sup>1,3</sup>,  
Т.В. Турти<sup>1,3</sup>, В.Ю. Альбицкий<sup>1</sup>, Л.Р. Селимзянова<sup>1,3</sup>,  
Е.А. Горбунова<sup>1</sup>, К.Е. Эфендиева<sup>1,3</sup>



<sup>1</sup>НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»,  
Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой,  
Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,  
Москва, Российская Федерация

## Смена парадигмы: НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПОНИМАНИЮ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

*Значительный рост распространенности расстройств аутистического спектра (РАС) как во всем мире, так и в нашей стране диктует необходимость поиска современных и эффективных методов профилактики, диагностики и оказания медицинской помощи таким пациентам. При этом результаты многочисленных медико-биологических исследований в области аутизма не находят отражения в практическом здравоохранении. Цель работы — обоснование новых подходов к организации медицинской помощи людям с РАС. Методы. Проанализированы результаты перспективных направлений исследований аутизма в области генетики, эпигенетики, метаболизма, микробиома и мультиморбидности, ознаменовавшие смену парадигмы в понимании расстройств аутистического спектра и требующие имплементации в практическую деятельность. На базе концепции 7П-педиатрии (программирующая развитие и здоровье ребенка, профилактическая, предиктивная, персонализированная, партисипативная, полипрофессиональная, прогрессивная) обоснованы необходимость и возможность имплементации результатов научных исследований в реальную клиническую практику ведения детей с аутизмом. Результаты фундаментальных научных исследований в области РАС, раскрывающие их сложную и многогранную природу, позволяют говорить о смене парадигмы в понимании этого расстройства. На основе новой концепции медицинской помощи — 7П-педиатрии — результаты научных исследований могут транслироваться в реальную клиническую практику, включая диагностические, терапевтические, профилактические и реабилитационные воздействия в отношении аутизма, а также программирование оптимальной траектории когнитивно-поведенческого фенотипа детей с особенностями нейроразвития, включая РАС.*

**Ключевые слова:** аутизм, РАС, эпигенетика, метаболизм, микробиом, организация медицинской помощи

**Для цитирования:** Устинова Н.В., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Кайтукова Е.В., Турти Т.В., Альбицкий В.Ю., Селимзянова Л.Р., Горбунова Е.А., Эфендиева К.Е. Смена парадигмы: новые подходы к пониманию расстройств аутистического спектра. *Вестник РАМН.* 2023;78(6):589–600. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12996>

589

### Обоснование

В последние годы наблюдается рост показателей распространенности расстройств аутистического спектра (РАС). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), усредненный показатель распространенности РАС у детей составляет примерно 1 на 100. При этом значительное количество исследований, проводимых преимущественно в странах с высоким уровнем жизни, выявляет более высокую распространенность аутизма [1]. Известно, что люди с РАС могут иметь особые потребности в медицинском обслуживании, обусловленные как непосредственно аутистическими проявлениями, так и другими сопутствующими состояниями. Они могут быть более уязвимы к хроническим неинфекционным заболеваниям, что связывают в том числе с дефицитом физической активности и неправильным питанием. Тем не менее, по данным ВОЗ, по сравнению с населением в целом уровень удовлетворения медицинских потребностей людей с аутизмом находится на более низком уровне [1].

Термин «расстройства аутистического спектра» отсутствует в МКБ-10, но представлен в МКБ-11, переход к которой инициирован в настоящее время. РАС объединяют

существующие в МКБ-10 следующие рубрики: детский аутизм, атипичный аутизм, дезинтегративное расстройство детского возраста (F84.0–F84.3), синдром Аспергера (F84.5) [2]. В зарубежной научной литературе в настоящее время термины «аутизм» и «РАС» — синонимы.

РАС диагностируется на основании клинической оценки особенностей поведения [3, 4] и характеризуется широким спектром проявлений и частой ассоциацией с сопутствующими заболеваниями [5, 6].

В настоящее время исследования РАС ведутся во многих областях, включая генетику, эпигенетику, иммуногенетику, иммунологию, микробиологию и биохимию (последние, в частности, — в отношении митохондриальных нарушений и окислительного стресса) [7, 8].

Установлено, что у людей с РАС определяются сложные эндофенотипы, свидетельствующие о системном расстройстве, их многообразие требует концептуализации парадигмы, способной объяснить как клинические, так и эпидемиологические данные (феномены), с предложением таргетных терапевтических вмешательств.

Определение биологических нарушений (подводной части айсберга), лежащих в основе поведенческих аномалий, позволит объяснить частые сопутствующие си-

стемные расстройства при РАС, затрагивающие не только мозг, но и другие органы и системы, в частности иммунологические [9, 10] и гастроинтестинальные [11]. Предполагают, что мультиморбидность — не случайность, а результат системного расстройства — реализации эндотипа, что требует пересмотра подходов к организации медицинской помощи.

Концептуализация новой парадигмы РАС, включающей патогенетические и клинические аспекты, является важной предпосылкой для трансляции полученных новых знаний об аутизме в клиническую практику.

### Клинические проявления расстройств аутистического спектра

В настоящее время широкий спектр клинических проявлений аутизма объединяется на основании таких диагностических признаков, как особенности в социальной коммуникации и социальных взаимодействиях в различных контекстах в сочетании с повторяющимся поведением / ограниченным набором интересов [2]. В части случаев особенности вокально-вербальных навыков и социально-коммуникативного развития выявляются в первые 12 мес жизни. Однако у некоторых детей может наблюдаться период типичного развития, за которым следует утрата ранее приобретенных навыков. Это явление, называемое регрессом, обычно происходит в возрасте от 15 до 30 мес жизни [2]. До настоящего времени нет единого мнения относительно распространенности регресса при аутизме и патогенетических ассоциаций данного явления.

В МКБ-11 РАС подразделены на пять различных типов в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующих нарушений интеллекта и речи:

- 1) с нарушением интеллектуального развития и нарушением функционального языка;
- 2) с нарушением интеллектуального развития и отсутствием функционального языка;
- 3) без нарушения интеллектуального развития и с легким нарушением / без нарушения функционального языка;
- 4) с нарушением интеллектуального развития и с легким нарушением / без нарушения функционального языка;
- 5) без нарушения интеллектуального развития и с нарушением функционального языка [4].

Широкий спектр различных комбинаций поведенческих характеристик, наряду с многочисленными эмоциональными и когнитивными особенностями, проявляется значительной вариабельностью клинической картины и разной степенью влияния на основные сферы жизни [12] и ее качество [13], а также формирует сложную задачу персонализированного ведения этой крайне неоднородной группы пациентов.

Сложности диагностики РАС признаются как клиницистами, так и исследователями [14, 15]. Масштабные исследования структуры и функций головного мозга, а также генетические и нейробиологические исследования не предоставили однозначных результатов в поддержку категориального (нозологического) определения РАС.

Статус метатермина, а не категориального диагноза, являясь лучшим представлением сегодняшних знаний об аутизме (корреляций мозг—поведение, генетических характеристик РАС, мультиморбидных эндотипов), привносит устойчивость/стабильность и согласованность в систему оказания медицинской помощи таким пациентам: клиницисты, не связанные категориальными подходами к принятию решений, смогут реже сталкиваться с ситуациями неопределенности и «пограничными» случаями и, соответственно, с меньшим количеством неправоверных «диагнозов» [14].

590

N.V. Ustinova<sup>1, 2</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>1, 3</sup>, A.A. Baranov<sup>1</sup>, E.A. Vishneva<sup>1, 3</sup>, E.V. Kaytukova<sup>1, 3</sup>, T.V. Turti<sup>1, 3</sup>, V.Yu. Albitsky<sup>1</sup>, L.R. Selimzianova<sup>1, 3</sup>, E.A. Gorbunova<sup>1</sup>, K.E. Efendieva<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Pediatrics and Children’s Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents Named after G.E. Sukhareva, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Paradigm Shift: New Approaches to Understanding Autism Spectrum Disorders

*A significant increase in the prevalence of autism spectrum disorders (ASD), both worldwide and in our country, dictates the need to search for modern and effective methods of prevention, diagnosis and medical care for such patients. At the same time, the results of numerous biomedical research in the field of autism are not reflected in practical healthcare. Aims of this work — substantiation of new approaches to the organization of medical care for people with ASD. The results of promising areas of autism research in the field of genetics, epigenetics, metabolomics, microbiome and multimorbidity, which marked a paradigm shift in the understanding of autism spectrum disorders, and requiring implementation in practice, are analyzed. Based on the concept of 7-p pediatrics (programming child development and health, preventive, predictive, personalized, participatory, multiprofessional, progressive), the necessity and possibility of implementing the results of scientific research into real clinical practice of managing children with autism are substantiated. The results of fundamental scientific research in the field of ASD, revealing their complex and multifaceted nature, allow us to talk about a paradigm shift in understanding this disorder. Based on a new concept of medical care — 7P-pediatrics — the results of scientific research can be translated into real clinical practice, including diagnostic, therapeutic, preventive and rehabilitative effects on autism, as well as programming of the optimal trajectory of the cognitive-behavioral phenotype of children with neurodevelopmental features, including ASD.*

**Keywords:** autism, ASD, epigenetics, metabolome, microbiome, organization of medical care

**For citation:** Ustinova NV, Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Vishneva EA, Kaytukova EV, Turti TV, Albitsky VYu, Selimzianova LR, Gorbunova EA, Efendieva KE. Paradigm Shift: New Approaches to Understanding Autism Spectrum Disorders. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(6):589–600. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12996>

## Генетика, эпигенетика и метаболомика расстройств аутистического спектра

В соответствии с современными представлениями поведенческий профиль индивидуума представляет собой производную функции его генетической архитектуры, результирующую воздействия факторов окружающей среды в континууме истории развития, а также стохастических событий, которые, взаимодействуя друг с другом, формируют профиль поведенческого фенотипа.

Генетическая архитектура РАС сложна: сотни вариантов генов, идентифицированных с помощью полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) и вариантов числа копий (CNV), а также мутации *de novo*, влияющие на транскрипционную и посттранскрипционную регуляцию, связаны с РАС [16–18]. При этом ни один из отдельных генов, идентифицированных на сегодняшний день, не отвечает более чем за 1% случаев РАС [19]. И хотя в настоящий момент установлено множество возможных ассоциаций генов и заболеваний, устойчивая связь РАС с биологическими маркерами до сих пор не выявлена [20]. Это находит отражение в фенотипической сложности РАС, ассоциированных с другими отклонениями нейроразвития (интеллектуальными и речевыми, синдромом нарушения внимания и гиперактивности), психическими расстройствами (шизофренией, биполярным аффективным расстройством и др.), а также с многочисленными сопутствующими неврологическими (эпилепсией, ДЦП) и соматическими (иммунными, гастроинтестинальными и др.) заболеваниями [21, 22]. Вклад генетических и иных факторов в повышение предрасположенности к РАС в настоящее время изучается в популяционных эпидемиологических исследованиях, результаты которых указывают на значимую роль влияния окружающей среды [23, 24].

Полученные в результате исследований данные свидетельствуют о необходимости пересмотра линейной генетической модели, выдвигая на первый план эпигенетические механизмы. Эпигенетика рассматривает изменения в регуляции генов, которые не зависят от основных кодирующих последовательностей ДНК, но происходят под влиянием внешних факторов — не меняя генотип, влияют на фенотип [25, 26]. Метилирование ДНК, модификации концевых фрагментов гистонов и некодирующие РНК (микро-РНК) являются наиболее часто изучаемыми эпигенетическими маркерами/медиаторами [26, 27]. Они влияют на установление паттернов транскрипции генов с помощью множества механизмов, регулируя доступность геномных локусов для большого количества регуляторных белков (факторов транскрипции, энхансеров, сайленсеров), а также экспрессию/стабильность микро-РНК. Изменения в эпигенетических сигнатурах на стадии развития программируют дифференцировку клеток-предшественников, предопределяя их характеристики в зрелом состоянии [26, 29]. Таким образом, эпигенетические маркеры демонстрируют относительно высокий уровень пластичности в периоды клеточной дифференцировки, в том числе при развитии нервной системы. Поскольку эмбриональный период и первые два года жизни представляют собой временное окно максимальной нейропластичности, воздействие окружающей среды во время беременности и первых двух лет жизни, вероятно, предопределяет долгосрочные модификации эпигенетических паттернов и оказывает максимальное влияние на развитие нервной системы [29]. Кроме того, показано, что и в моногенных заболеваниях, связанных с РАС, может быть задействована эпигенетическая регу-

ляция. Так, синдром Ретта является хорошо известным примером генетического нарушения развития нервной системы, которое проявляется аутистическим поведением. Синдром Ретта обусловлен мутациями в гене *MECP2*, кодирующем метилированный ДНК-связывающий белок MeCP2 [30], которые в зависимости от геномного контекста вызывают либо активацию, либо ингибирование транскрипции гена. Интересно, что помимо синдрома Ретта, также синдромы ломкой X-хромосомы, Ангельмана и Беквита–Видеманна связаны с эпигенетической дисрегуляцией и имеют фенотипический профиль РАС [31, 32].

Таким образом, отступление от традиционных подходов, сосредоточенных исключительно на линейной генетической модели, новые эпидемиологические и клинические данные по РАС формируют новую концептуальную модель, объединяющую генетическую составляющую («аппаратное обеспечение»), факторы окружающей среды («информационный контент») и эпигенетику («программное обеспечение») [18].

Значительное количество исследований свидетельствует о влиянии иммунного ответа матери на развитие нервной системы, а также о взаимодействии активации материнского иммунитета и эпигенетических механизмов, обозначая важность максимальной поддержки благополучия матери во время беременности как решающего фактора, который определяет физическое и психическое здоровье человека на протяжении всей жизни [33]. Важно, что результаты данных исследований также позволяют предполагать предотвратимость нарушений нейроразвития, в том числе РАС.

Авторы работ, в которых изучались факторы риска и предотвращения (защиты) возникновения РАС у потомства, указывают на важность сбалансированного питания матери и нутрицевтических добавок, профилактики и лечения метаболических нарушений, предотвращения воздействия токсических веществ (лекарственных, пестицидов и др.) [34–36]. Достижение и сохранение оптимального состояния здоровья и питания будущей матери в прекоцепционный период и во время беременности могут быть обеспечены системой организации медицинской помощи женщинам [37].

Кроме того, исследования свидетельствуют, что кесарево сечение, отсутствие грудного вскармливания и раннее использование антибиотиков могут рассматриваться как факторы риска аутизма. Данные факторы риска связаны с изменениями в неонатальном бактериальном субстрате, подтверждая важность оптимального состава ранних микробных сообществ для правильного формирования нервной системы [38, 39].

«Первые 1000 дней» — критический период для нейроонтогенеза человека. Не будет преувеличением сказать, что активация иммунной системы матери, дисбаланс микробиома кишечника и митохондриальная дисфункция / окислительный стресс влияют на развитие нервной системы ребенка во время беременности матери и в первые два года его жизни формируют нейронную основу РАС [29]. Следовательно, потенциально эффективным вмешательством в отношении РАС должна выступить первичная профилактика на прекоцепционном, внутриутробном и раннем постнатальном этапах развития. Следует подчеркнуть: исследователи сообщают, что при оценке риска более перспективно изучение синергетических, а не одиночных эффектов.

Вклад эпигенетической составляющей в формирование РАС косвенно подтверждает феномен значительного

повышения распространенности хронических неинфекционных заболеваний параллельно с нарушениями развития нервной системы [40–42]: в последние десятилетия наблюдается выраженная эпидемиологическая трансформация в отношении иммуновоспалительных, метаболических, неврологических, нейропсихиатрических, нейродегенеративных и неопластических заболеваний. Феномен в целом предполагает общую патогенетическую модель. Поскольку временные рамки слишком узки для того, чтобы генетические изменения оказали заметное влияние на распространенность вышеупомянутых состояний, более вероятно, что данное повышение отражает эпигенетические изменения, вызванные растущим числом факторов стресса окружающей среды в критические периоды развития. Такая интерпретация лежит в основе теории эпигенетического/эмбриофетального происхождения болезней (Developmental Origin of Health and Diseases, DOHaD) [43, 44]. Теория DOHaD объясняет причины выраженной трансформации здоровья человека и болезней, учитывает влияние стрессоров окружающей среды на реактивно-адаптивные и прогностические эпигенетические модификации (фетальное программирование) в дифференцировке клеток и тканей с долгосрочными последствиями для индивидуального развития и трансгенерационного воздействия.

592

В таком сложном биологическом сценарии, выходящем за рамки только поведенческих особенностей РАС, дистанцируясь от линейной модели «симптом–биомаркер», новые возможности открывает метаболомика. Фактически метаболомика описывает индивидуальный молекулярный фенотип и позволяет отслеживать его изменения во времени [44].

Молекулярный фенотип отражает результат взаимодействия между геномикой, транскриптомикой, протеомикой, факторами окружающей среды и микробиотой кишечника и, таким образом, может быть связан с типом и степенью поведенческих/когнитивных нарушений и с данными функциональной нейровизуализации [45]. Метаболом представляет собой совокупность всех метаболитов, являющихся конечным продуктом обмена веществ в клетке, ткани, органе или организме [44]. Другими словами, метаболомика обеспечивает персонализированное описание клеток или тканей через индивидуальный биохимический «отпечаток пальца». Современные высокопроизводительные технологии, такие как спектроскопия ядерного магнитного резонанса, жидкостная хроматография и газовая хроматография, в сочетании с масс-спектрометрией, а также более сложные аналитические методы являются эффективными инструментами, позволяющими исследовать метаболом и его вариации в динамике [45], что может способствовать обнаружению биомаркеров риска РАС для ранней диагностики и фетального/перинатального программирования [20]. Выявление биохимических паттернов, указывающих на наличие материнской иммунной активации, дисбиоза и окислительного стресса, позволит разрабатывать персонализированные вмешательства в период беременности с возможностью тщательного мониторинга эффектов лечения посредством контроля метаболического профиля.

В настоящее время широко изучается метаболом детей с РАС. В большинстве исследований сообщалось об аномалиях в соединениях кишечного бактериального происхождения и в промежуточных соединениях цикла Кребса, что подтверждает роль окислительного стресса, микробиоты и нарушений митохондриальной функции в формировании РАС [46–48]. Таким образом, метаболомиче-

ский подход открывает многообещающие перспективы в профилактике, диагностике и последующем ведении РАС, позволяя на раннем этапе выявить индивидуальные характеристики пациента с аутизмом с его персонализированными потребностями.

### Расстройства аутистического спектра и микробиом

Быстро растущее количество научных данных указывает на взаимодействие хозяина и микробных сообществ практически на всех уровнях, начиная от прямой межклеточной коммуникации и заканчивая системной передачей сигналов, включающей различные органы и ткани. Микробиота человека состоит из 10–100 трлн симбиотических микробных клеток. Набор генов микробиоты в совокупности известен как микробиом [49], кодирующий по крайней мере в 100 раз больше генов, чем человеческий геном. Желудочно-кишечный тракт наиболее густонаселен микроорганизмами, разнообразие которых насчитывает более 500 видов бактерий [50].

Дисбиоз микробиоты — это несбалансированный состав микробных сообществ, и его влияние на раннее формирование иммунной системы было продемонстрировано в патогенезе широкого круга заболеваний, в том числе при нарушениях развития нервной системы и психических расстройствах [51, 52].

На формирование микробиоты кишечника влияют различные факторы, в том числе способ родоразрешения (кесарево сечение или естественным путем), тип вскармливания — грудным молоком или искусственным, использование антибиотиков, сроки введения твердой пищи и прекращение грудного вскармливания [53–55].

Нарушения развивающейся микробиоты кишечника в раннем возрасте могут повлиять на нейроонтогенез и потенциально привести к неблагоприятным последствиям для психического здоровья в более позднем возрасте. Исследователями сформулирована концепция параллельных и взаимодействующих микробно-нейронных критических окон в развитии, которая открывает новые возможности для разработки профилактических и терапевтических вмешательств на основе микробиоты в раннем возрасте.

Исследования на животных показывают, что микробиота может регулировать созревание и функцию микроглии путем активации иммунных сигнальных путей, высвобождения цитокинов и других воспалительных молекул, включая активацию инфламасом [56, 57].

Известны и другие механизмы, вовлеченные во взаимодействие между микробиотой кишечника и мозгом, которые объясняют ее возможную роль в нарушениях развития нервной системы: активация блуждающего нерва; участие нейротрансмиттеров, включая серотонин; синтез токсинов; особенности процессов или продуктов брожения [58, 59]. Кишечная микробиота способна продуцировать вещества, влияющие на эпигенетические модификации, такие, например, как короткоцепочечные жирные кислоты. В частности, бутират, являясь ингибитором гистондеацетилазы, влияющей на конформацию хроматина, оказывает противовоспалительное и нейропротекторное действие, ослабляет нарушения социального поведения в моделях аутизма, поддерживает функцию митохондрий, стимулируя окислительное фосфорилирование и окисление жирных кислот [59–61]. Было показано, что концентрация бутирата снижается в образцах

фекалий детей с РАС, а его добавление оказывает положительное влияние на линии лимфобластоидных клеток, полученных от детей с РАС в условиях физиологического стресса, в частности на линии клеток с митохондриальной дисфункцией [62, 63], что дает новое представление о связях между РАС, митохондриями и микробными сообществами кишечника, а также о возможном клиническом приложении.

Что касается состава микробиоты у лиц с РАС, то в многочисленных исследованиях представлены противоречивые данные. Сообщается о сдвиге бактериального разнообразия у аутичных людей в сторону повышения содержания *Clostridia* spp., *Bacteroidetes* и *Desulfovibrio* spp. по сравнению с контрольной группой [64].

В дополнение к теоретическим вопросам и лабораторным данным клинические симптомы также подтверждают гипотезу о важной роли оси «кишечник–мозг», иммунной активации и микробиоты при РАС. Выявлена высокая частота иммунных нарушений (аллергии) и желудочно-кишечных симптомов у людей с РАС [64, 65].

### Расстройства аутистического спектра и мультиморбидность

До настоящего времени нет единого мнения, являются ли сопутствующие РАС заболевания (иммунные, гастроинтестинальные, неврологические, психические и др.) патогенетическими звеньями РАС, но становится ясно, что коморбидные расстройства модулируют симптомы аутизма. Считается, что поведение регулируется мозгом, однако появляются данные, свидетельствующие о том, что и другие органы и системы, помимо нервной, могут быть связаны с РАС и влияют на симптомы. Недавние исследования показывают, что более 95% детей с РАС имеют по крайней мере один сопутствующий медицинский диагноз [66].

В научных публикациях сообщается, что пациенты с РАС особенно подвержены риску развития иммунной дисрегуляции, патологии желудочно-кишечного тракта и неврологических нарушений [64–69]. Результаты исследований иных ассоциированных с РАС заболеваний многочисленны и касаются, в частности, аллергии, инфекций, ЛОР-патологии [69–71]. Показано, что среди лиц с РАС высока распространенность ожирения и связанных с ним расстройств (сахарный диабет 2 типа, гипертония, гиперлипидемия и неалкогольная жировая болезнь печени / неалкогольный стеатогепатит), метаболического синдрома [72, 73].

Мультиморбидность РАС характеризуется повышенной тяжестью симптомов аутизма и сопровождается снижением качества жизни [68, 74–76]. Высокую распространенность соматических заболеваний при РАС некоторые авторы объясняют общностью лежащих в основе генетических и/или экологических факторов, затрагивающих одновременно несколько систем организма, что в итоге влияет на вероятность возникновения как РАС, так и проблем с соматическим здоровьем [7, 8, 76]. Принимая это во внимание, пациентов с РАС и сопутствующими соматическими состояниями можно рассматривать как подгруппы, в которых персонализированное терапевтическое вмешательство может быть целевым и, соответственно, значимым и эффективным [18, 77–79]. Тем не менее, за исключением отдельных моногенных заболеваний, механизмы, лежащие в основе коморбидности нарушений соматического здоровья и РАС, остаются неясными.

Обсуждается несколько моделей для объяснения общих этиопатогенетических путей развития мультиморбидности (РАС и соматических нарушений). Например, измененная синаптическая пластичность и дисбаланс между возбуждением и торможением в критическом временном окне нейроразвития были предложены для объяснения коморбидности РАС и эпилепсии [79]. В работе A.G. Mesleh et al. [80] было показано, что важное значение имеют неоднородность и многофакторность нарушений, включающие главным образом деструктивные мутации 913 генов, ассоциированных с РАС. В этих условиях дисфункция митохондрий, иммунная дисрегуляция, нейровоспаление, оксидативный стресс ведут к изменению путей метаболизма белков и нейротрансмиттеров, аномальному развитию нейронов с синаптической дегенерацией. Исследователи указывают, что при РАС с митохондриальными дисфункциями у пациентов наблюдались значимый уровень регресса нейropsychического развития, судороги, утомляемость, задержка моторного развития и расстройства желудочно-кишечного тракта. У части пациентов с РАС могут обнаруживаться высокие уровни традиционных биомаркеров дисфункции митохондрий — лактата, пирувата (а также их соотношения), аланина, креатинкиназы, аммиака, аспаратаминотрансферазы и низкий уровень карнитина [7, 59, 63].

У лиц с РАС и нарушением регуляции иммунитета с аномальными профилями цитокинов нейропозитивские хемокины могут играть общую роль как в развитии аутизма, так и в иммунологических расстройствах за счет регуляции пролиферации и дифференцировки нервных стволовых клеток. Наличие признаков иммунной дисфункции у детей с РАС продемонстрированы в исследовании D.R. Rose et al. [80]: на фоне признаков повышенной проницаемости кишечной стенки были обнаружены повышенные провоспалительных цитокинов IL-5, IL-15 и IL-17 и низкий уровень регуляторного цитокина TGF  $\beta$ 1 по сравнению с контрольной группой. В части исследований показано значительное увеличение распространенности аллергии среди детей с РАС по сравнению с общей популяцией.

Высказываются предположения, что в случае аутизма, сочетающегося с нарушением функционирования желудочно-кишечного тракта, изменение состава кишечной микробиоты выступает существенным фактором, влияющим на нейроразвитие и формирование аутистического поведения (через иммунологические пути или активацию блуждающего нерва) [81]. Принимая во внимание научные данные последних лет об оси «кишечник–мозг», нарушения развития мозга, в свою очередь, также могут обуславливать расстройства регуляции моторной и секреторной функций желудочно-кишечного тракта и, следовательно, гастроинтестинальные расстройства. Значительное число исследовательских групп отмечают, что по сравнению с нейротипичными дети с РАС обладают особенностями пейзажа микробиоты кишечника, которые, несомненно, оказывают влияние и на невропсихическое развитие [82, 83]. Изменения микробиома кишечника воздействуют на развитие нервной системы, поскольку невозможно отрицать двунаправленную коммуникацию между кишечником и мозгом.

Исследовательские группы подчеркивают высокую распространенность сопутствующих гастроинтестинальных нарушений у детей и подростков. По данным исследований, распространенность функциональных запоров среди детей с РАС составляет 22,2% (4,3–45,5); диареи — 13,0% (2,3–75,6); других отклонений — 46,8% (4,2–96,8)

[84]. Среди целого ряда разнообразных симптомов встречаются жалобы на абдоминальную боль, метеоризм, рвоту, проявления гастроэзофагеального рефлюкса.

Фенотипы, соответствующие РАС, ассоциируются с некоторыми генетическими заболеваниями (Мартина–Белл, Дауна, Прадера–Вилли, Ангельмана, Смит Магениса, Ди Джорджи и др.), хромосомными и генными мутациями, наследственными нарушениями обмена веществ (такими как фенилкетонурия, гомоцистеинурия, дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью, синдром Смита–Лемли–Опица, лизосомные болезни накопления и др.), которые, в свою очередь, включают в себя комплекс соматических симптомов [85–88].

Мультиморбидность аутистических расстройств и целого ряда других нарушений здоровья, которые находятся в компетенции педиатрической службы, подтверждена значительным количеством научных исследований. При этом диагностика сопутствующего заболевания у пациента детского возраста с РАС затруднена как вследствие недостаточных профессиональных компетенций специалистов детского здравоохранения по обследованию детей с особенностями нейроразвития и отсутствия необходимого научно-методического сопровождения, так и из-за особенностей коммуникации, взаимодействия и поведенческих паттернов пациентов [1, 81, 90]. В то же время, как показывают исследования, именно нежелательное поведение и/или агрессия/аутоагрессия могут быть основными симптомами, свидетельствующими о развитии у ребенка соматического неблагополучия; при самоповреждениях и/или немотивированной агрессии в первую очередь требуется исключение возможных соматических нарушений, связанных с болевыми ощущениями и/или дискомфортом у ребенка.

### Трансляция результатов исследований в реальную клиническую практику

Существующая в настоящее время модель здравоохранения, направленная на поддержку лиц с аутизмом, архаична, фрагментарна, не интегрирует образовательные и биологические вмешательства и не транслирует результаты фундаментальных научных исследований в клиническую практику. Распространение среди врачебного сообщества знаний о сложности этиопатогенетических путей формирования РАС выступает предпосылкой для разработки и имплементации стратегий профилактики, диагностики и лечения в соответствии с современными представлениями.

Последовательный перевод этиопатогенетической модели в клиническую практику является предпосылкой для эффективных профилактических стратегий и всесторонней реализации сложных медицинских потребностей людей с РАС — начиная с заботы о женском здоровье до наступления беременности, включая критические периоды развития потомства и на протяжении всей его жизни. Как было показано, пренатальные факторы воздействуют на особенности развития больше, чем все остальные, и их влияние не ограничивается только нервной системой. Многогранность фенотипа и эндофенотипа у людей с РАС требует фундаментальных изменений в организации медицинской помощи при аутизме. Междисциплинарный подход и междисциплинарный обмен знаниями представляются необходимым условием удовлетворить сложные, изменяющиеся и уникальные потребности людей с РАС.

В 2020 г. под руководством академика Л.С. Намазовой-Барановой инициировано новое направление клинической и фундаментальной медицины — педиатрия развития и программирования здоровья ребенка. Новая концепция, получившая название «7П-педиатрия», представляет одновременно значимый прорыв в развитии педиатрической науки и детского здравоохранения и современное логичное развитие традиционного российского холистического подхода к пациенту. 7П-педиатрия объединяет актуальные подходы 4П-медицины с принципами, учитывающими специфику пациентов детского возраста, с акцентом на развитие (Программирующая развитие и здоровье ребенка, Профилактическая, Предиктивная, Персонализированная, Партисипативная, Полипрофессиональная (Плюриэкспертная), Прогрессивная медицина для детей) [91]. Организация медицинской помощи детям с РАС на основе концепции 7П-педиатрии позволит полностью удовлетворить запросы на изменение в подходах к ведению пациентов с РАС и обеспечить трансляцию результатов исследований в клиническую практику.

Принципы 7П-педиатрии легли в основу научного исследования имплементации педиатрической модели оказания медицинской помощи детям с нейроонтогенетическими особенностями психического развития (на примере РАС) в реальной клинической практике (рис. 1) в головном учреждении педиатрического профиля Министерства науки и высшего образования РФ — НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Перовского».

Партисипативность — важная составляющая педиатрической модели медицинской помощи детям с РАС. Партисипативный компонент включает:

- повышение компетенций медицинского персонала в части как коммуникативных навыков (взаимодействие с пациентом с РАС и его семьей), так и профессиональных (осведомленность о медицинских проблемах людей с РАС, проведение диагностических обследований у детей с аутизмом (взятие крови и др.);
- активное взаимодействие с родительскими организациями, родителями, формирование у них запроса на проведение своевременной оценки состояния здоровья ребенка с РАС;
- создание дружественной среды в медицинской организации (увеличенное время приема пациента с РАС специалистами, специальные ресурсные зоны для снижения сенсорной нагрузки).

Специальная подготовка мультидисциплинарной команды и медицинской организации позволила эффективно провести врачебные консультации и лабораторно-диагностические обследования (рис. 2).

Результаты имплементации модели подтверждают данные научных исследований об уровне мультиморбидности и вариабельности эндофенотипов пациентов с аутизмом: в исследуемой группе пациентов детского возраста с особенностями нейроонтогенетического развития с аутистическими проявлениями ( $n = 105$ ) выявлено значительное количество хронических коморбидных заболеваний, потенциально влияющих на развитие и психосоциальное функционирование ребенка. Более 2/3 выявленной патологии выявлены впервые в жизни, а значит, дети не получали своевременного лечения. При этом для части выявленных заболеваний существуют эффективные методы терапии и/или профилактики. Показана тенденция к накоплению мультиморбидности у детей с РАС: к 11 годам у большинства детей исследуемой группы фиксируется от трех до пяти хронических



Рис. 1. 7П-педиатрия и расстройства аутистического спектра



Рис. 2. Партисипативный компонент педиатрической модели оказания медицинской помощи детям с расстройством аутистического спектра

сопутствующих заболеваний, к 14 годам — уже более шести. Стойкая тенденция к накоплению коморбидной патологии наблюдается с 5 лет (рис. 3).

Предварительные результаты позволили выделить девять основных коморбидных профилей у пациентов данной группы, складывающихся в сложные мультиморбидные эндофенотипы: 1) нутритивный; 2) гастроинтестинальный; 3) иммунологический; 4) эндокринологический/метаболический; 5) сенсорных нарушений (нарушения слуха, зрения); 6) ортопедический; 7) неврологический/нейровоспалительный; 8) генетический; 9) микробиомный. По каждому из них выявлено значительное количество патологических изменений у детей с РАС, продолжают исследования нейровоспалительного и микробиомного профилей.

С учетом выявленных нарушений, а также анамнестических данных для каждого пациента разрабатывается программа персонализированных вмешательств и профилактических мер.

Нутритивные вмешательства (индивидуальная диета) — в центре внимания исследователей и клиницистов как основной инструмент профилактики и лечения РАС и программирования оптимального развития. Помимо обеспечения энергией, диета оказывает влияние на микробиоту, иммунную функцию и липидный профиль клеточной мембраны [96–99]. Другими словами, диета влияет на большинство фундаментальных патогенетических механизмов РАС. Соответственно, индивидуальный и контролируемый план диеты может играть центральную роль в профилактических стратегиях и ведении пациен-

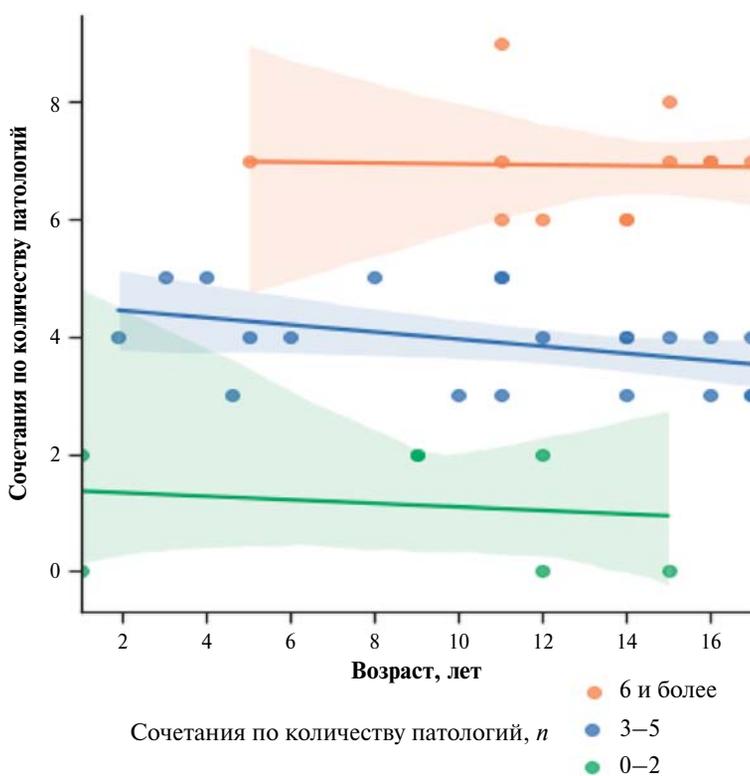


Рис. 3. Накопление коморбидной патологии с возрастом у детей с расстройством аутистического спектра

тов с РАС. Индивидуальный план питания в соответствии с выявленными нарушениями, в том числе в нутритивном статусе пациента с РАС, — это только один из примеров имплементации персонализированной мультидисциплинарной модели в реальную клиническую практику.

Полученные результаты будут дополнительно проанализированы с целью уточнения эндофенотипических проявлений РАС у детей. Дальнейшее исследование необходимо для оптимального планирования и усовершенствования организации медицинской помощи детскому населению с особенностями нейроонтогенетического развития в целях актуализации клинических рекомендаций по ведению детей с РАС и другими особенностями нейроразвития, а также подготовки научно обоснованных предложений для усовершенствования нормативно-правовых актов, регулирующих весь комплекс мероприятий медико-социального сопровождения целевой группы пациентов.

### Заключение

Восприятие многоплановой проблемы нарушений нейроразвития с позиций исключительно психиатрии уходит в прошлое. Результаты фундаментальных научных исследований в области РАС, раскрывающие их сложную и многогранную природу, позволяют говорить о смене парадигмы в понимании этого расстройства. Однако трансляция новых подходов к организации медицинской помощи людям с РАС все еще находится в зачаточном состоянии и требует дополнительных усилий и консолидации медицинского и научного сообщества, организаторов здравоохранения и лиц, принимающих решения.

В новом направлении медицины — 7П-педиатрии — результаты научной работы, основанные на фундамен-

тальных данных и представлениях нейронаук о РАС, транслированы в клиническую практику и не только охватывают диагностические, терапевтические, профилактические и реабилитационные воздействия в отношении аутизма, но и сосредоточены на программировании здорового развития и формировании оптимальной траектории когнитивно-поведенческого фенотипа растущего поколения России.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследования выполнены, рукопись подготовлена и публикуется за счет финансирования по месту работы авторов.

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** Н.В. Устинова — планирование исследования, методическая подготовка, проведение исследования, статистическая обработка и анализ данных, подготовка публикации; Л.С. Намазова-Баранова — планирование, организация и контроль проведения исследования, подготовка публикации; А.А. Баранов — планирование, организация и контроль проведения исследования, подготовка публикации; Е.А. Вишнева — методическая подготовка, проведение исследования, подготовка публикации; Е.В. Кайтукова — методическая подготовка, проведение исследования; Т.В. Турти — проведение исследования; В.Ю. Альбицкий — методическая подготовка, проведение исследования, подготовка публикации; Л.Р. Селимзянова — методическая подготовка, проведение исследования, подготовка публикации; Е.А. Горбунова — проведение исследования, статистическая обработка и анализ данных, подготовка публикации; К.Е. Эфендиева — методическая подготовка.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аутизм // Глобальный веб-сайт ВОЗ. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders> (accessed: 30.04.2023).
2. Расстройство аутистического спектра: клинические рекомендации, 2020. Available from: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/594\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/594_1) (accessed: 30.04.2023)
3. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). 5th ed. Arlington, VA, USA: American Psychiatric Association; 2013.
4. МКБ-11 для ведения статистики смертности и заболеваемости (версия: 01/2023). Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/ru#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f437815624> (accessed: 30.04.2023).
5. Aldinger KA, Lane CJ, Veenstra-Vander Weele J, et al. Patterns of Risk for Multiple Co-Occurring Medical Conditions Replicate Across Distinct Cohorts of Children with Autism Spectrum Disorder. *Autism Res.* 2015;8(6):771–781. doi: <https://doi.org/10.1002/aur.1492>
6. Casanova MF, Frye RE, Gillberg C, et al. Editorial: Comorbidity and Autism Spectrum Disorder. *Front Psychiatry.* 2020;11:617395. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.617395>
7. Rose S, Niyazov DM, Rossignol DA, et al. Clinical and Molecular Characteristics of Mitochondrial Dysfunction in Autism Spectrum Disorder. *Mol Diagn Ther.* 2018;22(5):571–593. doi: <https://doi.org/10.1007/s40291-018-0352-x>
8. Abruzzo PM, Matté A, Bolotta A, et al. Plasma peroxiredoxin changes and inflammatory cytokines support the involvement of neuro-inflammation and oxidative stress in Autism Spectrum Disorder. *J Transl Med.* 2019;17(1):332. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2076-z>
9. Mead J, Ashwood P. Evidence supporting an altered immune response in ASD. *Immunol Lett.* 2015;163(1):49–55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.11.006>
10. Kipnis J. Immune system: The “seventh sense”. *J Exp Med.* 2018;215(2):397–398. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20172295>
11. McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, et al. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Pediatrics.* 2014;133(5):872–883. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3995>
12. Bölte S, Mahdi S, de Vries PJ, et al. The Gestalt of functioning in autism spectrum disorder: Results of the international conference to develop final consensus International Classification of Functioning, Disability and Health core sets. *Autism.* 2019;23(2):449–467. doi: <https://doi.org/10.1177/1362361318755522>
13. Jonsson U, Alaie I, Löfgren Wilteus A, et al. Annual Research Review: Quality of life and childhood mental and behavioural disorders a critical review of the research. *J Child Psychol Psychiatry.* 2017;58(4):439–469. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpp.12645>
14. Levy Y. Commentary: Time to reconceptualize ASD? comments on Happe and Frith (2020) and Sonuga-Barke (2020). *J Child Psychol Psychiatr.* 2021;62(8):1042–1044. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpp.13345>
15. Happé F, Frith U. Annual Research Review: Looking back to look forward — changes in the concept of autism and implications for future research. *J Child Psychol Psychiatry.* 2020;61(3):218–232. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpp.13176>
16. Grove J, Ripke S, Als TD, et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nat Genet.* 2019;51(3):431–444. doi: <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0344-8>
17. Velinov M. Genomic Copy Number Variations in the Autism Clinic-Work in Progress. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:57. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00057>
18. Panisi C, Guerini FR, Abruzzo PM, et al. Autism Spectrum Disorder from the Womb to Adulthood: Suggestions for a Paradigm Shift. *J Pers Med.* 2021;11(2):70. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm11020070>
19. Rylaarsdam L, Guemez-Gamboa A. Genetic Causes and Modifiers of Autism Spectrum Disorder. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:385. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00385>
20. Frye RE, Vassall S, Kaur G, et al. Emerging biomarkers in autism spectrum disorder: a systematic review. *Ann Transl Med.* 2019;7(23):792. doi: <https://doi.org/10.21037/atm.2019.11.53>
21. Mannion A, Leader G. An investigation of comorbid psychological disorders, sleep problems, gastrointestinal symptoms and epilepsy in children and adolescents with autism spectrum disorder: A two year follow-up. *Research in Autism Spectrum Disorders.* 2016;22:20–33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2015.11.002>
22. Cristino A, Williams S, Hawi Z, et al. Neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders represent an interconnected molecular system. *Mol Psychiatry.* 2014;19(3):294–301. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/mp.2013.16>
23. Bai D, Yip BHK, Windham GC, et al. Association of Genetic and Environmental Factors with Autism in a 5-Country Cohort. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(10):1035–1043. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.1411>
24. Phillips NLH, Roth TL. Animal Models and Their Contribution to Our Understanding of the Relationship between Environments, Epigenetic Modifications, and Behavior. *Genes (Basel).* 2019;10(1):47. doi: <https://doi.org/10.3390/genes10010047>
25. Dall’Aglío L, Muka T, Cecil CAM, et al. The role of epigenetic modifications in neurodevelopmental disorders: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;94:17–30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.07.011>
26. Podobinska M, Szablowska-Gadomska I, Augustyński J, et al. Epigenetic Modulation of Stem Cells in Neurodevelopment: The Role of Methylation and Acetylation. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:23. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00023>
27. Vogel Ciernia A, LaSalle J. The landscape of DNA methylation amid a perfect storm of autism aetiologies. *Nat Rev Neurosci.* 2016;17(7):411–423. doi: <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.41>
28. Dupont C, Armant DR, Brenner CA. Epigenetics: Definition, mechanisms and clinical perspective. *Semin Reprod Med.* 2009;27(5):351–357. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0029-1237423>
29. Linnér A, Almgren M. Epigenetic programming — The important first 1000 days. *Acta Paediatr.* 2020;109(3):443–452. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.15050>
30. Chahrouh M, Jung SY, Shaw C, et al. MeCP2, a key contributor to neurological disease, activates and represses transcription. *Science.* 2008;320(5880):1224–1229. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1153252>
31. Jiang YH, Bressler J, Beaudet AL. Epigenetics and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2004;5:479–510. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.5.061903.180014>
32. Zhao X, Pak C, Smrt RD, et al. Epigenetics and Neural developmental disorders: Washington DC, September 18 and 19, 2006. *Epigenetics.* 2007;2(2):126–134. doi: <https://doi.org/10.4161/epi.2.2.4236>
33. Emberti Gialloreti L, Mazzone L, Benvenuto A, et al. Risk and Protective Environmental Factors Associated with Autism Spectrum Disorder: Evidence-Based Principles and Recommendations. *J Clin Med.* 2019;8(2):217. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8020217>
34. Reisinger S, Khan D, Kong E, et al. The poly(I:C)-induced maternal immune activation model in preclinical neuropsychiatric drug discovery. *Pharmacol Ther.* 2015;149:213–226. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.01.001>
35. Lombardo MV, Moon HM, Su J, et al. Maternal immune activation dysregulation of the fetal brain transcriptome and relevance to the pathophysiology of autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry.* 2018;23(4):1001–1013. doi: <https://doi.org/10.1038/mp.2017.15>
36. Conway F, Brown AS. Maternal Immune Activation and Related Factors in the Risk of Offspring Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry.* 2019;10:430. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00430>
37. Raghavan R, Riley AW, Volk H, et al. Maternal Multivitamin Intake, Plasma Folate and Vitamin B12 Levels and Autism Spectrum Disorder

- der Risk in Offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2018;32(1):100–111. doi: <https://doi.org/10.1111/ppe.12414>
38. Grossi E, Migliore L, Muratori F. Pregnancy risk factors related to autism: An Italian case-control study in mothers of children with autism spectrum disorders (ASD), their siblings and of typically developing children. *J Dev Orig Health Dis.* 2018;9(4):442–449. doi: <https://doi.org/10.1017/S2040174418000211>
  39. Zhang T, Sidorchuk A, Sevilla-Cermeno L, et al. Association of cesarean delivery with risk of neurodevelopmental and psychiatric disorders in the offspring: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019;2(8):e1910236. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.10236>
  40. Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: Evolution, development, and patterns of disease. *Science.* 2004;305(5691):1733–1736. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1095292>
  41. Gluckman PD, Hanson MA, Low FM. The role of developmental plasticity and epigenetics in human health. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2011;93(1):12–18. doi: <https://doi.org/10.1002/bdrc.20198>
  42. Burgio E. Environment and Fetal Programming: The origins of some current “pandemics”. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine.* 2015;4(2):e040237. doi: <https://doi.org/10.7363/040237>
  43. Monk C, Fernández CR. Neuroscience Advances and the Developmental Origins of Health and Disease Research. *JAMA Netw Open.* 2022;5(4):e229251. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.9251>
  44. Idle JR, Gonzalez FJ. Metabolomics. *Cell Metab.* 2007;6(5):348–351. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.10.005>
  45. Glinton KE, Elsea SH. Untargeted Metabolomics for Autism Spectrum Disorders: Current Status and Future Directions. *Front Psychiatry.* 2019;10:647. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00647>
  46. Lussu M, Noto A, Masili A, et al. The urinary 1 H-NMR metabolomics profile of an Italian autistic children population and their unaffected siblings. *Autism Res.* 2017;10(6):1058–1066. doi: <https://doi.org/10.1002/aur.1748>
  47. Mussap M, Noto A, Fanos V. Metabolomics of autism spectrum disorders: Early insights regarding mammalian-microbial cometabolites. *Expert Rev Mol Diagn.* 2016;16(8):869–881. doi: <https://doi.org/10.1080/14737159.2016.1202765>
  48. Bitar T, Mavel S, Emond P, et al. Identification of metabolic pathway disturbances using multimodal metabolomics in autistic disorders in a Middle Eastern population. *J Pharm Biomed Anal.* 2018;152:57–65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.01.007>
  49. Ogunrinola GA, Oyewale JO, Oshamika OO, et al. The Human Microbiome and Its Impacts on Health. *Int J Microbiol.* 2020;2020:8045646. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8045646>
  50. Kho ZY, Lal SK. The Human Gut Microbiome – A Potential Controller of Wellness and Disease. *Front Microbiol.* 2018;9:1835. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01835>
  51. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science.* 2012;336(6086):1268–1273. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1223490>
  52. Taniya MA, Chung H-J, Al Mamun A, et al. Role of Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder and Its Therapeutic Regulation. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:915701. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.915701>
  53. Pivrcova E, Kotaskova I, Thon V. Neonatal Diet and Gut Microbiome Development after C-Section During the First Three Months After Birth: A Systematic Review. *Front Nutr.* 2022;9:941549. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.941549>
  54. Long G, Hu Y, Tao E, et al. The Influence of Cesarean Section on the Composition and Development of Gut Microbiota During the First 3 Months of Life. *Front Microbiol.* 2021;12:691312. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.691312>
  55. Borre YE, O’Keefe GW, Clarke G, et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: Implications for brain disorders. *Trends Mol Med.* 2014;20(9):509–518. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.05.002>
  56. Saresella M, Piancone F, Marventano I, et al. Multiple inflammasome complexes are activated in autistic spectrum disorders. *Brain Behav Immun.* 2016;57:125–133. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.03.009>
  57. Li Q, Zhou JM. The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. *Neuroscience.* 2016;324:131–139. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.03.013>
  58. Ho P, Ross DA. More Than a Gut Feeling: The Implications of the Gut Microbiota in Psychiatry. *Biol Psychiatry.* 2017;81(5):e35–e37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.12.018>
  59. Hong J, Jia Y, Pan S, et al. Butyrate alleviates high fat diet-induced obesity through activation of adiponectin-mediated pathway and stimulation of mitochondrial function in the skeletal muscle of mice. *Oncotarget.* 2016;7(35):56071–56082. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11267>
  60. Lanza M, Campolo M, Casili G, et al. Sodium Butyrate Exerts Neuroprotective Effects in Spinal Cord Injury. *Mol Neurobiol.* 2019;56(6):3937–3947. doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1347-7>
  61. Kratsman N, Getselter D, Elliott E. Sodium butyrate attenuates social behavior deficits and modifies the transcription of inhibitory/excitatory genes in the frontal cortex of an autism model. *Neuropharmacology.* 2016;102:136–145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.11.003>
  62. Liu S, Li E, Sun Z, et al. Altered gut microbiota and short chain fatty acids in Chinese children with autism spectrum disorder. *Sci Rep.* 2019;9(1):287. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36430-z>
  63. Rose S, Bennuri SC, Davis JE, et al. Butyrate enhances mitochondrial function during oxidative stress in cell lines from boys with autism. *Transl Psychiatry.* 2018;8(1):42. doi: <https://doi.org/10.1038/s41398-017-0089-z>
  64. Li Q, Han Y, Dy ABC, et al. The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:120. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00120>
  65. Сулейманова З.Я., Устинова Н.В., Турти Т.В. Особенности гастроинтестинальных нарушений у детей с расстройствами аутистического спектра: обзор литературы // *Педиатрическая фармакология.* — 2022. — Т. 19. — № 2. — С. 99–104. [Suleymanova ZY, Ustinova NV, Turti TV. Features of Gastrointestinal Malformations in Children with Autism Spectrum Disorders: Literature Review. *Pediatric Pharmacology.* 2022;19(2):99–104. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2397>
  66. Soke GN, Maenner MJ, Christensen D, et al. Prevalence of Co-occurring Medical and Behavioral Conditions/Symptoms among 4- and 8-Year-Old Children with Autism Spectrum Disorder in Selected Areas of the United States in 2010. *J Autism Dev Disord.* 2018;48(8):2663–2676. doi: <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3521-1>
  67. Xiong J, Chen S, Pang N, et al. Neurological Diseases with Autism Spectrum Disorder: Role of ASD Risk Genes. *Front Neurosci.* 2019;13:349. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00349>
  68. Xu G, Snelelaar LG, Jing J, et al. Association of Food Allergy and Other Allergic Conditions with Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA Netw Open.* 2018;1(2):e180279. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.0279>
  69. Ellul P, Rosenzweig M, Peyre H, et al. Regulatory T lymphocytes/Th17 lymphocytes imbalance in autism spectrum disorders: evidence from a meta-analysis. *Mol Autism.* 2021;12(1):68. doi: <https://doi.org/10.1186/s13229-021-00472-4>
  70. Slawinski BL, Talge N, Ingersoll B, et al. Maternal CMV seropositivity and autism symptoms in children. *Am J Reprod Immunol.* 2018;79(5):e12840. doi: <https://doi.org/10.1111/aji.12840>
  71. Dunn K, Rydzewska E, Fleming M, et al. Prevalence of mental health conditions, sensory impairments and physical disability in people with co-occurring intellectual disabilities

- and autism compared with other people: a cross-sectional total population study in Scotland. *BMJ Open*. 2020;10(4):e035280. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035280>
72. Thom RP, Palumbo ML, Keary CJ, et al. Prevalence and factors associated with overweight, obesity, and hypertension in a large clinical sample of adults with autism spectrum disorder. *Sci Rep*. 2022;12(1):9737. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13365-0>
  73. Tromans S, Yao G, Alexander R, et al. The Prevalence of Diabetes in Autistic Persons: A Systematic Review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2020;16:212–225. doi: <https://doi.org/10.2174/1745017902016010212>
  74. Cheng N, Rho JM, Masino SA. Metabolic Dysfunction Underlying Autism Spectrum Disorder and Potential Treatment Approaches. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:34. doi: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00034>
  75. Hyman SL, Levy SE, Myers SM. Clinical report. Guidance for the clinician in rendering pediatric care. Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. *Pediatrics*. 2020;145(1):e20193447. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3447>
  76. Устинова Н.В., Намазова-Баранова Л.С. Роль педиатра в раннем определении риска развития, диагностике и медицинском сопровождении детей с расстройствами аутистического спектра // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 2. — С. 116–121. [Ustinova NV, Namazova-Baranova LS. Role of Pediatrician in Early Risk Evaluation, Diagnosis and Management of Children with Autism Spectrum Disorders. *Current Pediatrics*. 2021;20(2):116–121. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i2.2255>
  77. Tartaglione AM, Villani A, Ajmone-Cat MA, et al. Maternal immune activation induces autism-like changes in behavior, neuroinflammatory profile and gut microbiota in mouse offspring of both sexes. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):384. doi: <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02149-9>
  78. Noda Y. A Paradigm Shift in Understanding the Pathological Basis of Autism Spectrum Disorder: From the Womb to the Tomb. *J Pers Med*. 2022;12(10):1622. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm12101622>
  79. Sundelin HE, Larsson H, Lichtenstein P, et al. Autism and epilepsy: A population-based nationwide cohort study. *Neurology*. 2016;87(2):192–197. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002836>
  80. Mesleh AG, Abdulla SA, El-Agnaf O. Paving the Way toward Personalized Medicine: Current Advances and Challenges in Multi-OMICS Approach in Autism Spectrum Disorder for Biomarkers Discovery and Patient Stratification. *J Pers Med*. 2021;11(1):41. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm11010041>
  81. Rose DR, Yang H, Serena G, et al. Differential immune responses and microbiota profiles in children with autism spectrum disorders and co-morbid gastrointestinal symptoms. *Brain Behav Immun*. 2018;70:354–368. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.03.025>
  82. Mangiola F, Ianiro G, Franceschi F, et al. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J Gastroenterol*. 2016;22(1):361–368. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i1.361>
  83. Finegold SM, Molitoris D, Song Y, et al. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin Infect Dis*. 2002;35(Suppl1): S6–S16. doi: <https://doi.org/10.1086/341914>
  84. Hologue C, Newill C, Lee LC, et al. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A review of the literature on ascertainment and prevalence. *Autism Res*. 2018;11(1):24–36. doi: <https://doi.org/10.1002/aur.1854>
  85. Khachadourian V, Mahjani B, Sandin S, et al. Comorbidities in autism spectrum disorder and their etiologies. *Transl Psychiatry*. 2023;13(1):71. doi: <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02374-w>
  86. Laje G, Morse R, Richter W, et al. Autism spectrum features in Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010;154C(4):456–462. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30275>
  87. Hyman SL, Levy SE, Myers SM, Council on children with disabilities, section on developmental and behavioral pediatrics. Identification, Evaluation, and Management of Children with Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2020;145(1):e20193447. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3447>
  88. Žigman T, Petković Ramadža D, Šimić G, et al. Inborn Errors of Metabolism Associated With Autism Spectrum Disorders: Approaches to Intervention. *Front Neurosci*. 2021;15:673600. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.673600>
  89. Scallie LE. Accessibility to Health Care Services for Children with Autism Spectrum Disorders. Walden University; 2018. 105 p.
  90. Sala R, Amet L, Blagojevic-Stokic N, et al. Bridging the Gap between Physical Health and Autism Spectrum Disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:1605–1618. doi: <https://doi.org/10.2147/NDT.S251394>
  91. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Вишнева Е.А., и др. 7П-педиатрия — медицина развития и программирования здоровья // *Вестник РАМН*. — 2021. — Т. 76. — № 6. — С. 622–634. [Namazova-Baranova LS, Baranov A A, Vishneva EA, et al. 7P pediatrics — Medicine of Development and Health Programming. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(6):622–634. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1756>
  92. Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients*. 2014;7(1):17–44. doi: <https://doi.org/10.3390/nu7010017>
  93. Berding K, Donovan SM. Diet can impact microbiota composition in children with autism spectrum disorder. *Front Neurosci*. 2018;12:515. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00515>
  94. Goldsmith JR, Sartor RB. The role of diet on intestinal microbiota metabolism: Downstream impacts on host immune function and health, and therapeutic implications. *J Gastroenterol*. 2014;49(5):785–798. doi: <https://doi.org/10.1007/s00535-014-0953-z>
  95. Cusick SE, Georgieff MK. The Role of Nutrition in Brain Development: The Golden Opportunity of the “First 1000 Days”. *J Pediatr*. 2016;175:16–21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.05.013>

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Устинова Наталья Вячеславовна**, д.м.н. [Natalia V. Ustinova, MD, PhD]; адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1 [address: 10 bldg 1 Fotievoy str., 119333, Moscow, Russia]; e-mail: [ust-doctor@mail.ru](mailto:ust-doctor@mail.ru), SPIN-код: 5003-3852, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3167-082X>

**Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Leyla S. Namazova-Baranova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: [orgkomitet@pediatr-russia.ru](mailto:orgkomitet@pediatr-russia.ru), SPIN-код: 1312-2147, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

**Баранов Александр Александрович**, д.м.н., профессор, академик РАН [Alexandr A. Baranov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: [baranov@pediatr-russia.ru](mailto:baranov@pediatr-russia.ru), SPIN-код: 3570-1806, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

**Вишнева Елена Александровна**, д.м.н., профессор РАН [*Elena A. Vishneva*, MD, PhD, Professor of the RAS];  
e-mail: vishneva.e@yandex.ru, SPIN-код: 1109-2810, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

**Кайтукова Елена Владимировна**, к.м.н. [*Elena V. Kaitukova*, MD, PhD]; e-mail: sunrise\_ok@mail.ru,  
SPIN-код: 1272-7036, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>

**Турти Татьяна Владимировна**, д.м.н. [*Tatiana V. Turti*, MD, PhD]; e-mail: turtit@mail.ru, SPIN-код: 5536-2226,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4955-0121>

**Альбицкий Валерий Юрьевич**, д.м.н., профессор [*Valeriy Yu. Albitskiy*, MD, PhD, Professor];  
e-mail: albicky1941@yandex.ru, SPIN-код: 4960-1279, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4314-8366>

**Селимзянова Лилия Робертовна**, к.м.н. [*Lilia R. Selimzianova*, MD, PhD]; e-mail: lilysir@mail.ru, SPIN-код: 5508-1689,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

**Горбунова Елена Алексеевна**, к.м.н. [*Elena A. Gorbunova*, MD, PhD]; e-mail: lema020817@gmail.com,  
SPIN-код: 7418-5571, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0440-2715>

**Эфендиева Камилла Евгеньевна**, к.м.н. [*Kamilla E. Efendieva*, MD, PhD]; e-mail: kamillaef@inbox.ru,  
SPIN-код: 5773-3901, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>