

ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

**Седелкова Дарья Ильинична**

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

на тему: Эндокринная система у детей и подростков с расстройствами  
аутистического спектра

Уровень образования: специалитет

Направление «Медицина»

Основная образовательная программа 31.05.01 «Лечебное дело»

**Научный руководитель:**

профессор кафедры патологии, к.м.н., доцент

Строев Юрий Иванович

**Рецендент:**

профессор кафедры клинической психологии СПбГПМУ, д.м.н.,

Фесенко Юрий Анатольевич

Санкт-Петербург

2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Уведомление . . . . .	4
Перечень условных обозначений и символов . . . . .	4
Введение . . . . .	6
Глава 1. Обзор литературы . . . . .	9
1.1. История заболевания . . . . .	9
1.1.1. Аутизм и вакцинация . . . . .	11
1.1.2. Синдром Каннера . . . . .	19
1.1.3. Синдром Аспергера. . . . .	14
1.1.4. Синдром Ретта. . . . .	15
1.1.5. Атипичный аутизм. . . . .	16
1.1.6. Детское дезинтегративное расстройство. . . . .	16
1.1.7. Аутичные состояния. . . . .	17
1.2. Эпигенетические факторы РАС. . . . .	17
1.2.1. Тестостерон. . . . .	17
1.2.2. Витамин D3 . . . . .	21
1.2.3. Витамин D3 и нейтотрансмиттеры. . . . .	22
1.2.4. Гормоны щитовидной железы. . . . .	24
1.2.5. Кортизол. . . . .	26
1.2.6. Тиреоидные гормоны во внутриутробном развитии мозга. . . . .	27
1.2.7. Влияние COVID-19 на течение РАС. . . . .	34
1.3. Лечение и профилактика РАС. . . . .	34
1.3.1. Меры профилактики во время беременности . . . . .	34

1.3.2. Медикаментозное лечение. . . . .	36
Глава 2. Характеристика клинического материала и методов исследования .	38
2.1. Материал исследования . . . . .	38
2.1.1. Пациенты первого этапа исследования . . . . .	39
2.1.2. Пациенты второго этапа исследования . . . . .	40
2.2. Методы исследования . . . . .	41
2.3. Статистическая обработка полученных данных . . . . .	41
Глава 3. Результаты собственных исследований . . . . .	42
3.1. Результаты первого этапа исследования . . . . .	42
3.2. Результаты второго этапа исследования . . . . .	43
3.3. Течение COVID-19 у пациентов с РАС. . . . .	45
Заключение . . . . .	46
Выводы . . . . .	47
Список литературы . . . . .	48
Опубликованные научные работы по теме ВКР . . . . .	52
Награды за научные достижения . . . . .	55

**УВЕДОМЛЕНИЕ:**  
**Работа поддержана грантом**  
**Российского научного фонда**  
**№ 22–15–00113 от 13.05.2022,**  
**<https://rscf.ru/project/22-15-00113>.**

## ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СИМВОЛОВ

### *Кириллическая графика*

АИТ – аутоиммунный тиреоидит Хасимото

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГЗТ – гормонзаместительная терапия

ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза

ГЩ – гормоны щитовидной железы

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

ИФР-1 - инсулиноподобный фактор роста - 1

КЗ – кортизол

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ПРЛ – пролактин

рТТГ – рецепторы тиротропного гормона

рТЗ – реверсивный трийодтиронин

РАС – расстройства аутистического спектра

РДА – ранний детский аутизм

РФ – Российская Федерация

СРБ – С-реактивный белок

ТГ – тиреоглобулин

ТОРС – тяжёлый острый респираторный синдром

ТПО – тиропероксидаза

ТТГ – тиротропин

Ф – ферритин

ЩЖ – щитовидная железа

ЭД – эндокринные дизрапторы

*Латиническая графика*

COVID-19 – коронавирусная болезнь 2019 года

DOHaD - Developmental Origins of Health and Disease - истоки развития здоровья и болезней

DSM-5 - Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition — Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го издания

FT3 – свободный трийодтиронин

FT4 – свободный тироксин

IGF-1 - insulin-like growth factor 1

T3 – трийодтиронин

T4 – тироксин

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема раннего детского аутизма в настоящее время является одной из наиболее актуальных в психиатрии, что обусловлено, прежде всего, постоянным ростом показателей распространенности данного заболевания в мире. Нарушение траектории развития ребенка может быть вызвано сочетанием как генетических, так и эпигенетических факторов.

Симптомы аутизма возникают уже в процессе раннего созревания в результате отклонений в различных структурах головного мозга. Хотя не совсем понятно, как формируются расстройства аутистического спектра (РАС), были предприняты многочисленные попытки изучения патогенетических звеньев этих расстройств.

Недостаточно пристальное внимание медицинской науки к нарушениям в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе (ГГНС) у детей с РАС приводит к игнорированию её нарушений в клинической практике. За последнее десятилетие появилось множество работ о влиянии микробиоценоза кишечника на полноценное развитие головного мозга ребёнка [7]. Благодаря этому в последние годы клиницисты, психологи и родители стали уделять детям с РАС больше внимания в отношении ранней диагностики и коррекции патологических изменений у них желудочно-кишечного тракта.

Однако в области эндокринологии ситуация с детьми с РАС совершенно иная. Публикаций на эту тему, основанных на фактических данных, очень мало, и клиницисты редко исследуют нейрогормональный фон у детей с РАС. Более того, они обычно не связывают и, возможно, не пытаются даже связать изменения гормонального статуса таких детей и подростков с когнитивным развитием и психическим состоянием.

Для оценки вклада эндокринных факторов в формирование расстройств аутистического спектра, необходимо прежде изучить их нейро-моделирующую функцию на каждом этапе психического развития, начиная с эмбриологических стадий.

Известно, что гипотироз может иметь ряд негативных последствий для здоровья и развития детей. У детей с гипотиреозом может наблюдаться задержка роста и развития, прежде всего когнитивного, а также поведенческие проблемы и трудности социализации. Кроме того, гипотиреоз может оказывать негативное влияние на сердечно-сосудистую систему, приводя к повышению артериального давления и повышенному риску сердечных заболеваний [Строев, Чурилов. Эндокринология подростков, 2005].

Хотя точная взаимосвязь между гипотиреозом и РАС еще полностью не изучена, есть данные о том, что дети с РАС, у которых был гипотироз, имели более тяжелые симптомы РАС, чем дети без гипотироза. Поэтому в данной работе было желание показать важность регулярного исследования показателей функции щитовидной железы у детей с РАС. Гипотеза о том, что своевременное выявление и лечение любых случаев гипотиреоза должно улучшить общее состояние здоровья пациентов, положительно сказаться на их развитии, а также может оказать благотворное влияние на симптомы РАС, как раз и нашла убедительное подтверждение полученными результатами нашего исследования.

### **Цель исследования**

Установить возможность коморбидности РАС с АИТ и гипотирозом.

### **Задачи исследования**

1. Изучить нейроэндокринный статус детей, страдающих РАС.
2. Исследовать уровни гормонов ЩЖ и антитироидных аутоантител у детей с РАС, резистентных к психофармакотерапии.
4. Изучить лечебный эффект заместительной терапии гормонами щитовидной железы у детей с РАС в сочетании с АИТ и гипотирозом.

## **Новизна исследования**

1. Впервые в Санкт-Петербурге изучен тироидный статус у детей, страдающих РАС.
2. У подавляющего большинства детей с РАС выявлен АИТ с исходом в гипотироз различной степени тяжести.
3. У всех детей с РАС в сочетании с АИТ и гипотирозом получено определенное положительное воздействие оптимальных доз левотироксина на их физическое и нервно-психическое развитие.

## **Практическая значимость работы**

Проведенное исследование показало, что негативное поведение и задержки физического, умственного и когнитивного развития могут быть обусловлены нейроэндокринными расстройствами, в частности, гипофункцией ЩЖ в исходе АИТ.

Коррекция дисфункции ЩЖ может привести к снижению или даже устранению негативных форм поведения, улучшению физического и нервно-психического развития ребенка с РАС.

В связи с высокой частотой в мире АИТ у взрослых и детей все дети и подростки с РАС нуждаются в исследовании у них тироидного статуса и при нужде в его коррекции получать с лечебной целью адекватные дозы левотироксина.

## **Объем и структура работы**

Работа изложена на 56 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования,



результатов собственных исследований, заключения, практических рекомендаций и приложений.

Работа содержит 3 таблиц и 7 рисунков.

Библиографический указатель включает 39 источников литературы.

## **ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.**

### **1.1. История заболевания**

Термин «аутизм» используется уже более 100 лет (с 1908 года). Впервые он был озвучен Эйгеном Блейлером, швейцарским психиатром, и использовался для описания пациентов с шизофренией, которые были особенно поглощены сами собой. Термин аутизм, который использовал Блейлер, происходит от греческого слова *autós*, что означает «сам». Оно предназначалось для описания «изолированного я», которое он увидел у людей с шизофренией [4]. На самом деле, эти диагнозы различны, так как у ребенка с аутизмом нет галлюцинаций, иллюзий, они не пользуются речью, чтобы передать свои иррациональные мысли, потому что они часто вообще не используют речь. К тому же дети с РАС имеют стабильные симптомы на протяжении жизни, а диагноз «шизофрения» обычно подразумевает периоды ремиссии.

В 1943 году доктор по имени Лео Каннер проводил наблюдения групп детей, которые ранее считались умственно отсталыми. Он отмечал, что у детей были трудности в социальном взаимодействии, тревожность при отклонении от привычного уклада жизни, эхолалия, ограниченность репертуара спонтанной активности, но при этом хороший интеллектуальный потенциал, неплохая память, гиперчувствительность к сенсорным воздействиям. Каннеру принадлежит введение термина «ранний детский аутизм» (РДА) для описания совокупности симптомов у детей, которых он изучал [4].

Немецкий ученый Ганс Аспергер в 1944 году описал «более мягкую» форму аутизма, которая до сегодняшнего времени была известна как синдром Аспергера. Он описывал случаи с мальчиками, которые были очень умными, но имели проблемы с социальными взаимодействиями. Он отмечал у детей трудности со зрительным контактом, стереотипные слова и движения, а также сопротивление изменениям, но при этом они не имели недостатков в речевом и языковом образовании. В отличие от Каннера, Аспергер отмечал также проблемы с координацией у этих детей, но при этом больше способностей к абстрактному мышлению. К сожалению, исследование Аспергера было обнаружено лишь три десятилетия спустя, когда люди начали подвергать сомнению используемые в то время диагностические критерии. Только в 1980-х годах работа Аспергера была переведена на английский язык, опубликована и получила известность [4].

В 1967 году психиатр Бруно Беттельгейм писал, что аутизм не имеет органической основы, но является результатом воспитания матерей, которые сознательно или бессознательно не хотели своих детей, что в свою очередь приводило к сдержанности в отношениях с ними. Он утверждал, что основной причиной заболевания было отрицательное родительское отношение к младенцам на критических ранних стадиях их психологического развития [6].

Бернард Римланд, психолог и отец ребенка с аутизмом, не соглашался с Беттельгеймом. Он не мог смириться с мыслью, что причиной аутизма его сына были либо его родительские ошибки, либо ошибки его жены. В 1964 году Бернард Римланд опубликовал работу *«Инфантильный аутизм: синдром и его последствия для нейронной теории поведения»*, которая указала в то время направление для дальнейших исследований [7].

Аутизм стал лучше известен в 1970-х годах, но на тот момент многие родители всё еще путали аутизм с умственной отсталостью и психозом. Ученые же начали вносить ясность в этиологию заболевания: исследование 1977 года на близнецах показало, что аутизм в значительной степени

обусловлен генетикой и биологическими различиями в развитии мозга [6]. В 1980 году диагноз «инфантильный аутизм» впервые включен в «Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам» (DSM); болезнь также официально отделена от детской шизофрении. В 1987 году DSM заменил «инфантильный аутизм» более широким определением «аутистическое расстройство» и включил его в пересмотренную третью редакцию. Тогда же психолог и доктор философии Ивар Ловаас опубликовал первое исследование, которое показало, как интенсивная поведенческая терапия может помочь детям с аутизмом, что подарило родителям новую надежду. В 1994 году синдром Аспергера добавили в DSM, расширяя диагнозы аутистического спектра, включая, таким образом, более «мягкие» случаи [8].



Рис. 1. Ученые, внёсшие вклад в учение о расстройствах аутистического спектра [Черник О. В. и др. Психолого-биологические основы аутизма //General question of world science. – 2019. – С. 35].

### 1.1.1. Аутизм и вакцинация

1998 году было опубликовано исследование о том, что вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи вызывает аутизм. Результаты этого исследования были опровергнуты, но оно привлекло достаточно внимания, чтобы вызывать путаницу и по сей день. Сегодня нет никаких научных данных, подтверждающих связь вакцинации и РАС [8]. Печально, но совсем недавно, в августе 2018 вышло сообщение, в котором говорится, что более 50% людей в некоторых европейских странах по-прежнему верят в то, что вакцины вызывают аутизм [9].

РАС – мозаика психологических характеристик, описывающих широкий круг аномального поведения и затруднений в социальном взаимодействии и коммуникациях, а также жестко ограниченных интересов и часто повторяющихся поведенческих актов [9].

Актуальность понимания и дифференцировки определений, входящих в спектр аутистических расстройств очевидна: конкретизируется диагностика, улучшается коррекционная работа специалистов, родители учитывают особенности детей в воспитательном процессе, педагоги в процессе обучения.

По Международной классификации болезней 10-го пересмотра спектр аутистических расстройств помещен в класс «Психические расстройства и расстройства поведения», блок «Расстройства психологического развития». По данным МКБ-10 в РАС входят: Детский аутизм (Б84.0), Атипичный аутизм (Р84.1), Синдром Ретта (Б84.2), Другое дезинтегративное расстройство детского возраста Б84.3), Гиперактивное расстройство, сочетающееся с умственной отсталостью и стереотипными движениями (Б84.4), Синдром Аспергера (Б84.5)

РАС могут сопровождаться умственной отсталостью, нарушением речи, кататонией. Часть людей с данным расстройством – высокофункциональные (самостоятельные, образованные, социально-адаптированные) лица. Реже развивается синдром саванта – гениальность в узкой сфере деятельности [17].

### **1.1.2. Классический аутизм или синдром Каннера**

Аутизм (инфантильный аутизм, детский аутизм) - комплексное расстройство, включающее несколько нарушений. Все существующие основные диагностические системы (МКБ-10, ДСМ-Ш-Р, ДСМ-1У) сходятся в том, что для постановки диагноза аутизма должна присутствовать триада симптомов: недостаток социального взаимодействия (сложно понять чувства и эмоции других людей, а также выразить свои собственные, что затрудняет адаптацию в обществе), недостаток взаимной коммуникации (вербальной и невербальной) и недоразвитие воображения, которое проявляется в ограниченном спектре поведения. [17]

Существуют определенные симптомы, часто появляющиеся при аутизме, но не считающиеся основными для постановки диагноза, однако они заслуживают внимания. К ним относятся: гиперактивность (особенно в раннем детском или подростковом возрасте), слуховая чувствительность, гиперчувствительность к прикосновению, необычные привычки при приеме пищи, включая приемы непищевых продуктов, аутоагрессия (нанесение себе повреждений), пониженная болевая чувствительность, проявления агрессии и аффективная лабильность. [17].

# ПРИЗНАКИ АУТИЗМА



Рис. 2. Признаки аутизма.

Источник: Лещенко С. В. Аутизм у детей: причины, виды, признаки и рекомендации родителям //Молодой ученый. – 2018. – №. 48. – С. 253.

## 1.1.3. Синдром Аспергера

Встречается у людей с нормальным или по всем показателям хорошим, а иногда даже высоким интеллектуальным уровнем. Синдром Аспергера отличается ранним развитием речи, а также сохранностью заинтересованности в окружающем и навыков адаптации. Данный синдром диагностируют, следуя тому же набору диагностических критериев, относящихся к аутизму, но исключая критерии, относящиеся к нарушению коммуникации. Синдром Аспергера и аутизм (при высоком интеллектуальном уровне) пересекаются друг с другом. Уровень развития

сопереживания (эмпатии) может быть определяющим фактором в постановке того или иного диагноза. При чрезмерно низких показателях эмпатии возможен диагноз аутизма, а в тех случаях, когда уровень эмпатии более высокий, вместо аутизма может быть поставлен диагноз синдрома Аспергера [17].

Чаще единственным признаком, который дифференцирует аутизм от синдрома Аспергера, является уровень низкий коэффициент интеллекта ведет к постановке диагноза аутизма, а более высокий уровень – синдрома Аспергера [17].

Стоит отметить и такой феномен, который в современном обществе принято называть «синдромом саванта». Синдром саванта, иногда сокращённо называемый «савантизм» считается частным случаем аутизма. Это состояние, при котором лица с отклонением в развитии (в том числе аутистического спектра) имеют выдающиеся способности в одной или нескольких областях знаний, контрастирующие с общей ограниченностью личности. Встречается довольно редко и обычно является вторичным явлением, сопровождающим некоторые формы нарушений развития, зачастую синдром Аспергера [18].

Общая для всех савантов интеллектуальная особенность – феноменальная память. Специализированные области, в которых чаще всего проявляются способности савантов: музыка, изобразительное искусство, арифметические вычисления, календарные расчёты, картография, построение сложных трёхмерных моделей [18].

Человек с синдромом саванта может быть способен повторить несколько страниц текста, услышанного им один раз или безошибочно рассчитать результат умножения шестизначных чисел. Помимо этого, среди зарегистрированных проявлений синдрома саванта есть способности к изучению иностранных языков, обострённое чувство времени, тонкое различение запахов и др. При этом, в областях, лежащих вне проявлений

синдрома, такой человек может демонстрировать явную неполноценность, вплоть до умственной отсталости [18].

#### **1.1.4. Синдром Ретта**

Синдром Ретта - одно из наиболее распространенных патологий в ряду наследственных форм умственной отсталости, встречающееся исключительно у девочек. В течении заболевания часто выявляют четыре стадии:

1. Первая стадия – стагнация. Возраст, в котором впервые отмечаются отклонения в развитии детей, колеблется от 4 мес. до 2,5 лет.

Первые признаки болезни включают замедление психомоторного развития ребенка и темпов роста головы, потерю движения, напоминающие «мытьё рук». Более чем у половины детей наблюдаются аномалии дыхания, возможно появление судорожных припадков. Важным симптомом является потеря контакта с окружающими.

2. Далее следует период регресса нервно-психического развития, который начинается, как правило, в возрасте 1–3 лет и сопровождается приступами беспокойства, «безутешного крика», нарушением сна. В течение нескольких недель – месяцев ребенок утрачивает ранее приобретенные навыки, в частности, пропадают целенаправленные движения рук, он перестает говорить.

3. Третья стадия, охватывает период дошкольного и раннего школьного возраста. В это время состояние детей относительно стабильно. На первый план выступают глубокая умственная отсталость, судорожные припадки, а также разнообразные двигательные расстройства. Приступы беспокойства проходят, сон улучшается, становится возможен эмоциональный контакт с ребенком.



4. К концу первого десятилетия жизни начинается четвертая стадия - прогрессирование двигательных нарушений. В то же время судороги становятся реже. В таком состоянии пациенты могут пребывать десятки лет.

#### **1.1.5. Атипичный аутизм**

Тип общего расстройства развития, который отличается от аутизма либо возрастом начала, либо отсутствием хотя бы одного из трех диагностических критериев. Атипичный аутизм наиболее часто возникает у детей с глубокой умственной отсталостью, у которых очень низкий уровень функционирования обеспечивает возникновение проявлений специфического отклоняющегося поведения, требуемого для диагноза аутизма; он также встречается у лиц с тяжелым специфическим расстройством развития рецептивной речи. Атипичный аутизм, таким образом, представляет собой состояние, значительно отклоняющееся от аутизма.

#### **1.1.6. Детское первазивное (дезинтегративное) расстройство**

Существует небольшая группа людей, которые развиваются без явных аномалий в возрасте от 1,5 до 4 лет, а затем у них появляются тяжелые симптомы аутизма. У имеющих более длительный период нормального развития затем следовали явно выраженная регрессия навыков и развитие многих симптомов, характерных для аутизма.

Совокупность данных симптомов в прошлом рассматривали как психоз Геллера, деменцию Геллера или дезинтегративный психоз. В настоящее время такие формулировки устарели и применяется понятие детского первазивного (дезинтегративного) расстройства.

#### **1.1.7. Аутичные состояния**

Люди, проявляющие три или более симптомов, но не имеющие полного набора критериев аутизма, синдрома Аспергера, детского дезинтегративного

расстройства или другого, похожего на аутизм расстройства, могут диагностироваться как имеющие аутичное состояние.

Многие дети с расстройством внимания и тяжелой моторной неуклюжестью имеют аутичные состояния.

Ныне все эти синдромы объединены в «расстройства аутистического спектра» (РАС), которые являются поистине социальной патологией. Частота РАС в США составляет 1,47%, в мире – 1–2%. У мальчиков РАС встречаются в 3–4 раза чаще. [26]

Критерии расстройств аутистического спектра, согласно DSM-5, следующие:

**А.** Устойчивые нарушения в социальной коммуникации и социальном взаимодействии в различном контексте, проявляющиеся в настоящий момент или имеющиеся в анамнезе в следующих:

**1.** Нарушения в социально-эмоциональной взаимности; начиная, например, с аномального социального сближения и неудач с нормальным поддержанием диалога; к снижению обмена интересами, эмоциями, а также воздействию и реагированию; до неспособности инициировать или реагировать на социальные взаимодействия.

**2.** Нарушения в невербальном коммуникативном поведении, используемом в социальном взаимодействии; начиная, например, с плохой интегрированности вербальной и невербальной коммуникации; к аномалии зрительного контакта и языка тела или нарушению понимания и использования невербальной коммуникации; до полного отсутствия мимики или жестов.

**3.** Нарушения в установлении, поддержании и понимании социальных взаимоотношений; начиная, например, с трудностей с подстройкой поведения к различным социальным контекстам; к трудности с участием в играх, в которых задействовано воображение, и с приобретением друзей; до видимого отсутствия интереса к сверстникам.

**В.** Ограниченность, повторяемость в структуре поведения, интересах или деятельности, что проявляется по меньшей мере в двух из следующих (примеры приведены для наглядности и не являются исчерпывающими, см. текст):

**1.** Стереотипные или повторяющиеся моторные движения, речь или использование объектов (например, простые моторные стереотипии, выстраивание игрушек или махание объектами, эхолалия, идиосинкратические фразы).

**2.** Чрезмерная потребность в неизменности, негибкое следование правилам или схемам поведения, ритуализованные формы вербального или невербального поведения (например, резкий стресс при малейших изменениях, трудности с переключением внимания, негибкие шаблоны мышления, поздравительные ритуалы, настаивание на неизменном маршруте или еде).

**3.** Крайне ограниченные и фиксированные интересы, которые аномальны по интенсивности или направленности (например, сильная привязанность к необычным предметам или чрезмерная озабоченность и увлечение ими, крайне ограниченная сфера занятий и интересов или персеверации).

**4.** Избыточная или недостаточная реакция на входную сенсорную информацию или необычный интерес к сенсорным аспектам окружающей среды (например, видимое безразличие к боли или температуре окружающей среды, негативная реакция на определённые звуки или текстуры, чрезмерное обнюхивание или трогание предметов, зачарованность источниками света или объектами в движении).

**ГЛАВНЫЕ ПРИЗНАКИ**  
Расстройства Аутистического Спектра согласно DSM-5  
и сопутствующие проблемы



Рис. 3. Критерии диагноза РАС, согласно DSM-5.

Источник: Макаров И. В., Автенюк А. С. Диагностика детского аутизма: ошибки и трудности //Социальная и клиническая психиатрия. – 2018. – Т. 28. – №. 3. – С. 74.

## 1.2. Эпигенетические факторы РАС

### 1.2.1. Тестостерон

Было высказано предположение, что аутизм может быть результатом нарушения гормонального баланса в пренатальный период развития. Учитывая гендерные различия в когнитивном профиле в нормальной популяции, типичный мужской когнитивный профиль описывается как менее эмоциональный и более систематический. С другой стороны, женщины более эмоциональны и менее систематичны, предполагается, что когнитивный профиль пациентов с РАС более систематичен и менее эмпатичен, чем у мужчин из нормальной популяции. Таким образом, логично предположить, что тестостерон как мужской половой гормон, определяющий структуру мозга, играет роль в патогенезе РАС и отвечает за экстремальные характеристики мужского мозга при аутизме [10]. Так называемая теория «экстремального мужского мозга», разработанная Бароном-Козном,

предсказывает более сильное воздействие тестостерона во время внутриутробного развития у аутичных субъектов.

У детей с РАС выше не только пренатальный, но и постнатальный уровень тестостерона [11]. Гипотеза преобладания более высоких концентраций тестостерона у мальчиков препубертатного возраста с РАС по сравнению с их сверстниками из общей здоровой популяции подтвердилась. Поскольку агрессия, как правило, более распространена среди мужчин, тестостерон изучался в связи с агрессивным поведением. У мальчиков с РАС была описана положительная корреляция между взрывной агрессией и андрогенной активностью. В соответствии с представлением о том, что тестостерон действует через рецептор андрогена, в нескольких исследованиях была предпринята попытка изучить его чувствительность. Подтвердили меньшее количество повторов CAG в гене рецептора андрогенов у пациентов с РАС по сравнению с контрольной группой, что приводило к усилению передачи сигналов андрогена. По сравнению с контрольной популяцией, именно более высокая трансактивационная активность рецептора андрогена обуславливала усиление андрогенной передачи сигналов у людей с РАС, несмотря на лишь немного более высокие или сопоставимые концентрации циркулирующего тестостерона [12].

Помимо андрогенового рецептора, к факторам, определяющим межиндивидуальную вариабельность андрогензависимых андрогенов, по-видимому, относится генетическая изменчивость основных стероидпревращающих ферментов – ароматазы, превращающей тестостерон в эстрадиол и 5-альфа-редуктазу, превращающей тестостерон в более сильнодействующий андроген дигидротестостерон. функции и нарушения работы головного мозга. Шмидтова и др. (2010) выявили различия в распределении генотипов аллелей гена SRD5A2 5-альфа-редуктазы и гена CYP19 ароматазы между группами. Аллели, которые имеют известные функциональные последствия и чаще встречаются у детей с РАС, усиливают передачу сигналов андрогенов, например, за счет более высокой

биохимической активности 5 $\alpha$ -редуктазы, что приводит к увеличению концентрации дигидротестостерона, который сильно активирует рецептор андрогена. Эти результаты показывают, что как генетические, так и эпигенетические факторы влияют на роль стероидов в патогенезе аутизма. Кроме того, чрезмерное развитие «мужского мозга» при аутизме, вероятно, вызвано не только высоким уровнем тестостерона, но и другими стероидными гормонами с андрогенной активностью. Есть данные о том, что общая стероидогенная активность плода при аутизме выше и может быть важна как механизм эпигенетического программирования плода [12].

### 1.2.2. Витамин D3

РАС частично имеет генетическое происхождение. Исследование, в котором была показана связь вариантов мутаций гена, кодирующего метаболизм витамина D3 с вероятностью развития РАС показало, что риск РАС был повышен у детей, наследующих генотип AA гена GC (белок, связывающий витамин D3), генотип GG гена CYP2R1 (каталитический фермент, участвующий в превращении витамина D3 в 25-(OH)D) и отцовские генотипы Taq I и BsmI гена VDR, что подчеркивает возможную этиологическую роль низкого уровня витамина D3 в РАС [13]. Текущие генетические исследования РАС выявили множественные неонатальные мутации у больных детей [14]. Витамин D3 может выполнять функции восстановления и поддержания ДНК с помощью различных механизмов. В настоящее время подтверждено, что более пяти витамин-D3-зависимых генов кодируют белки репарации ДНК в виде белков постоянной мутации-репарации ДНК [25].

Кроме того, исследования показали, что при снижении уровня витамина D3 фермент репарации ДНК поли(аденозиндифосфатрибоза)-полимераза имеет тенденцию к гиперактивации и повреждению соседней ДНК, а ежедневный прием небольших доз витамина D3 может повышать уровень апоптотического белка Вах, что предотвращает генные мутации. Исследования показали, что задержка роста и индуцируемый повреждением

ДНК альфа, р53, гомолог В RAD23, ядерный антиген пролиферирующих клеток и поли(аденозиндифосфатрибоза) [24], которые тесно связаны между собой и зависят от уровня витамина D3, выполняют функцию восстановления повреждений ДНК. Таким образом, предполагается, что дефицит витамина D3 может вызывать новые генные мутации у детей с РАС, а множественные новые мутации, обнаруживаемые в настоящее время у детей с РАС, могут быть результатом дефицита витамина D3, а не патогенным фактором РАС [25].

Дефицит витамина D3 приводит к чрезмерной пролиферации нейронных клеток. Ранний избыточный рост головного мозга считается важным нейрпатологическим признаком РАС. Исследования магнитно-резонансной томографии показали, что объемы мозга детей с РАС больше, чем у здоровых детей. На клеточном уровне расширение мозга при РАС затрагивает довольно много нейронов в передней префронтальной и дорсолатеральной префронтальной коре. Следовательно, при дефиците витамина D3 клетки нейронов чрезмерно пролиферируют, что приводит к избыточному росту мозга на ранних стадиях развития, что может коррелировать с возникновением РАС [25].

### **1.2.3. Витамин D3 и нейротрансмиттеры**

Многочисленные доказательства указывают на участие дисрегуляции нейротрансмиттерных систем (серотонинергической, окситоцинергической и дофаминергической систем) при РАС. Эти системы играют ключевую роль в передаче нейрональных сигналов, созревании мозга, организации коры и поведении (включая социальную адаптацию и повторяющееся поведение [21]).

Нейротрансмиттеры, связанные с витамином D3, регулируют обучение, память и эмоции. Дефицит тормозного нейротрансмиттера  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в головном мозге может иметь влияние на РАС. Исследования показали, что длительное лечение грызунов витамином D3

может способствовать синтезу ГАМК в тканях головного мозга в области префронтальной коры, передней поясной коры и гиппокампа. [21].

Витамин D3 влияет на синтез и метаболизм дофамина и экспрессию нейротрофический фактор клеток, полученных из глиальной клеточной линии (GDNF). GDNF имеет решающее значение для выживания дофаминергических нейронов, а снижение уровня витамина D3 может быть связано с нарушением передачи дофамина сигнала [22]. Сообщалось о более низких уровнях окситоцина в плазме и аномальных концентрациях серотонина в мозге и тканях за пределами гематоэнцефалического барьера в популяциях с РАС. В то время как связывание переносчика серотонина в головном мозге было значительно ниже у высокофункциональных взрослых с РАС, чем у здоровых людей, связывание переносчика дофамина в головном мозге было значительно выше у пациентов с РАС. Исследования показали, что концентрация 5-НТ в мозге больных РАС ниже, а концентрация 5-НТ в периферической крови выше снижены [21]. Витамин D3 может повышать экспрессию тирозингидроксилазы, участвующей в синтезе дофамина; витамин D3 также может увеличивать транскрипцию триптофангидроксилазы-2, которая способствует синтезу 5-НТ-синтетазы. 5-НТ представляет собой моноаминовый нейротрансмиттер, который играет важную роль в регуляции эмоций при принятии социальных решений. В то же время необходимое количество витамина D3 может ингибировать транскрипцию триптофангидроксилазы-1 в периферических тканях, что объясняет серотониновый парадокс при РАС, при котором периферический серотонин повышен, а уровни серотонина в головном мозге снижены [21].

Некоторые исследователи обнаружили, что дети с РАС и дефицитом витамина D3 испытывают улучшение основных симптомов при повышении уровня витамина D3; однако из-за различных методов, меньшего количества интервенционных экспериментов и противоречивых результатов нет единого мнения о терапевтическом эффекте витамина D3 при РАС, поэтому в будущем необходимо продолжить рандомизированные слепые исследования



с большой выборкой. Прогресс в понимании этиологии и патогенеза витамина D3 и PASC требует проведения большого количества тщательных научных экспериментов. В то же время мы можем наблюдать уровни витамина D в моделях животных с PASC и дополнительно изучать профилактические и терапевтические эффекты и механизм действия витамина D3 в этом контексте [13].

#### **1.2.4. Гормоны щитовидной железы**

Дефицит тироидных гормонов оказывает негативное влияние на психическое здоровье, обуславливая разнообразную клиническую картину – от лёгких фобий до серьёзных психических расстройств («гипотироидное безумие», по R. Asher или «энцефалопатия Хасимото» (по лорду W.R. Brain и соавторам). Тироидные гормоны регулируют фагоцитарное поведение микроглии, что при гипотирозе ускоряет развитие нейро-дегенеративных заболеваний. Так, нераспознанный гипотироз выявляется 0,3—3% случаев среди всех психических больных [3].

Тироидные гормоны – мультигенные дерепрессоры. Прежде всего при гипотирозе страдают ЦНС и все стороны метаболизма. Частая ведущая жалоба при гипотирозе — депрессия: но это не болезнь, а синдром, отражающий поведенческие и психоэмоциональные корреляты широкого круга заболеваний (в частности — эндокринно-метаболических расстройств), а также тяжёлого и хронического стресса, который сам по себе болезнью не является. Так что гипотироз и депрессия идут «рука об руку». При тяжёлом гипотирозе возможны психозы с психомоторным возбуждением и агрессивностью. Детальное описание «микседематозного безумия» оставил классик британской медицинской литературы R. Asher (Ричард Эшер, 1949).

Гормоны ЩЖ – важнейшие регуляторы функций и самого органогенеза мозга. Установлено, что именно они способствуют продукции нейротрофического фактора мозга (BDNF), а при гипотирозе в гиппокампе,

мозжечке и коре головного мозга она нарушается. Лечение тиреоидными гормонами может частично обращать вспять вызванные гипотирозом изменения в мозге, улучшая обучаемость и память, причем эти биорегуляторы признаны ключевыми сигналами, контролирующими нейрональную пластичность, связанную с обучением, а изменения в экспрессии транскриптора (их переносчика в крови) служат характерным коррелятом консолидации следов памяти. Редукция изначально избыточных нейрональных сетей, необходимая для созревания мозга, как и запрограммированный апоптоз клеток в головном мозге, сопровождающий его органогенез, основаны на тиреоид-зависимых процессах. Нарушение запрограммированного формирования нервных популяций в процессе развития мозга может быть одной из причин раннего гипотиреоидного слабоумия. Поэтому ЩЖ оказывает влияние как на развивающийся, так и на взрослый мозг, не только в статусе дефицита йода, но также во время регенерации мозга после травм, равно как и при гипотирозе другой этиологии. Тиреоидные гормоны оказывают влияние и на стволовые клетки головного мозга, поэтому их дефицит в эмбриональном и раннем фетальном периодах вызывает задержку дифференцировки коры головного мозга на критическом этапе ее формирования и торможение развития психики, что проявляется в болезни Фагге — ранней форме гипотироза с глубокой умственной отсталостью вплоть до слабоумия и тяжелых нарушений эмоциональной сферы [5].

Связь дисфункции ЩЖ с изменениями настроения и когнитивных функций была признана с самых ранних описаний заболеваний ЩЖ. На протяжении многих лет исследователи стремились к дальнейшему определению этих эффектов во всем спектре заболеваний щитовидной железы, чтобы лучше определить направления этиологического лечения. Совсем недавно внимание было обращено на изучение влияния различий гормонов ЩЖ в пределах нормального референтного диапазона, особенно у пожилых людей, что позволило получить новое представление о связи

гормонов ЩЖ со снижением когнитивных функций. В этом обзоре обобщены данные, оценивающие влияние гормонов ЩЖ на настроение и когнитивные функции при явном и субклиническом гипотирозе, в пределах референтного диапазона, а также при субклиническом и явном гипертирозе. Лечение явной дисфункции ЩЖ в значительной степени устраняет сопутствующие нарушения настроения и когнитивную дисфункцию, однако в условиях явного гипотироза трудноуловимые пагубные эффекты на когнитивные функции не могут быть полностью устранены. Субклинический гипертироз и уровень свободного тироксина (FT4) в пределах нормы тем не менее могут быть связаны с ухудшением когнитивных функций. Необходимы дальнейшие исследования, в том числе рандомизированные контролируемые испытания, чтобы подтвердить причинно-следственную связь и провести оценку преимуществ и рисков вмешательства у растущей популяции пожилых людей с субклиническим заболеванием ЩЖ [5].

Есть данные о том, что между этими двумя состояниями может существовать связь. Так, было показано, что дети с РАС, у которых также был гипотироз, имели более тяжелые симптомы РАС, чем дети без гипотироза [5].

В целом, важно, чтобы дети с РАС регулярно проходили тесты на функцию щитовидной железы, чтобы обеспечить своевременное выявление и лечение любых случаев гипотироза. Это может помочь улучшить их общее состояние здоровья и развитие, а также может оказать положительное влияние на симптомы РАС [5].

#### **1.2.5. Кортизол**

Гипотироз при отсутствии дисбаланса кортизола приводит к нарушениям, прежде всего, в области когнитивного развития и приобретения двигательных навыков. При повышении уровня ТТГ; т. е. при высоком уровне дефицита гормонов ЩЖ у детей; ухудшаются коммуникативные, социализирующие и когнитивные функции, нарушаются мелкая и крупная

моторика. Следует отметить, что гипотиреоз наиболее сильно влияет на мелкую и крупную моторику, вероятно, за счет общего снижения тонуса и обмена веществ при гипотиреозе.

Высокий уровень кортизола коррелировал с высоким уровнем беспокойства: у пациентов наблюдались повторяющиеся стереотипные действия и движения. В отношении расстройств аутистического спектра можно констатировать, что высокий уровень кортизола может привести к обсессивно-компульсивному расстройству (ОКР).

Высокий уровень кортизола влияет на уровень социализации и общения. Скорее всего, это связано с высоким уровнем тревожности и эмоциональной лабильности, регистрируемой при высоком уровне кортизола [5].

#### **1.2.6. Тироидные гормоны во внутриутробном развитии мозга**

Гормоны ЩЖ регулируют жизненно важные процессы в раннем развитии мозга, такие как пролиферация, миграция и миелинизация стволовых клеток нейронов. Поскольку ЩЖ плода не сформирована полностью до срока 18-20 недель, трансплацентарная передача материнских тироидных гормонов и йода на ранних сроках беременности имеет решающее значение. С 1970-х годов объём химического производства в индустриально развитых странах мира увеличился в 300 раз. Таким образом, химическое воздействие повсеместно: каждый ребенок, рожденный сегодня, имеет в крови десятки искусственных ксенобиотических соединений.

Все больше данных как эпидемиологических исследований, так и исследований на животных или *in vitro* показывают, что многие из этих химических веществ могут влиять на доступность гормонов щитовидной железы и их эффекты на различных физиологических уровнях. Ксенобиотики

содержатся во многих потребительских товарах и включают в себя некоторые пластмассы, пестициды, перфторированные соединения и антипирены. В последние десятилетия наблюдается экспоненциальный рост заболеваний нервной системы, включая расстройства аутистического спектра и синдром дефицита внимания/гиперактивности. Есть предположение, что пренатальное воздействие смесей химических веществ, разрушающих гормоны ЩЖ вкупе с дефицитом йода, потенциально усугубляющим ситуацию, с большой долей вероятности может способствовать увеличению частоты заболеваний нервной системы, но также может повлечь за собой скрытый, но социально-экономически значимый потерю спад уровня IQ в популяции. Действия рецепторов гормонов ЩЖ могут модулировать транскрипцию генов, чаще всего посредством эпигенетических механизмов. Таким образом, все чаще считается, что вмешательство неблагоприятных факторов внешней среды в эпигенетическую регуляцию гормонов ЩЖ влечёт болезни развития нервной системы и потерю IQ [24].

Как низкий уровень тироидных гормонов у матери в этот период беременности был связан с расстройством аутистического спектра (РАС), синдромом дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) у ребёнка, а также более низким IQ и объёмом серого вещества. Точно так же экспериментальные данные на моделях грызунов и других позвоночных подкрепили представление о том, что уровень материнских тиротропных гормонов жизненно важен для раннего развития мозга позвоночных. У яйцекладущих позвоночных гормоны ЩЖ содержатся в яичном желтке, как и у костистых рыб, лягушек и птиц. Гипотеза о том, что тироидные гормоны играют клеточноспецифическую роль на ранних стадиях нейрогенеза, получает все больше подтверждений. Кроме того, наблюдательные исследования показывают, что у людей даже легкий дефицит йода у матери может быть связан с нарушением развития мозга ребенка и снижением IQ [13].

Йод является основным компонентом гормонов ЩЖ и имеет решающее значение для их синтеза. В соответствии с этим дефицит йода во время беременности связан с повышенным риском СДВГ и снижением IQ у детей [16]. В этих исследованиях были проанализированы большие когорты. Риск материнского гипотиреоза и РАС хорошо продемонстрирован на животных моделях [14, 15], или взаимосвязь предполагается на основании эпидемиологических данных [14].

### **1.2.7. Пренатальное воздействие эндокринных дизрапторов на развитие мозга**

Одновременно с нашим осознанием важности и обеспечения плода йодом для развития мозга наблюдается постоянное ускорение производства химических веществ. Рост начался до 1940-х годов, но экспоненциально развивался с 1970-х годов, при этом производство как в развитых, так и в развивающихся странах выросло более чем в 300 раз [27]. Рост производства сопровождался интенсивной диверсификацией производимых и продаваемых соединений. Излишне говорить, что этот факт привел к постоянному и повсеместному воздействию на окружающую среду и человека. Многие из этих химических веществ считаются или были продемонстрированы как химические вещества, разрушающие эндокринную систему [28].

Эндокринные дизрапторы (ЭД) – экзогенные вещества антропогенного происхождения, которые, попадая в организм, связываются с рецепторами гормонов и оказывают гормоноподобные эффекты, а также нарушают секрецию гормонов эндокринными железами, что приводит к нарушению гормональных механизмов эндогенной регуляции метаболических процессов, репродуктивной функции и адаптивных реакций организма, способствуют возникновению различных гормонально зависимых заболеваний человека и животных. ЭД играют роль псевдогормонов, так как вызываемые ими гормональные эффекты физиологически не обусловлены,

при этом они способны выступать не только в роли агонистов рецепторов, но и антагонистов.

Выделены ряд ЭД способных тем или иным образом кумулироваться в жировой ткани и тканях щитовидной железы, тем самым нарушая их гомеостаз. Например: пестицид дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ), диоксины, полихлорированные бифенилы, полибромидные дифениловые эфиры вызывают увеличение щитовидной железы и снижение содержание коллоида в ее фолликулах, блокируются кальциевые каналы тироцитов, что приводит к гипофункции щитовидной железы; в отношении жировой ткани они могут нарушать липидный обмен, вызывать стеатоз печени, детское ожирение с риском развития сахарного диабета. Бисфенол А и фталаты в жировой ткани вызывают активацию адипогенеза (через PRAR $\gamma$  и ER); в культуре ткани ингибирует синтез адипонектина. В проведенных исследованиях на человеческой популяции показано влияние содержания фталатов и ВРА на уровень гормонов щитовидной железы (John Meeker, 2011), а именно, чем больше концентрация ВРА, тем меньше уровень гормонов щитовидной железы. Как мы видим ЭД имеют широкое распространение, они поступают к нам с пищей, водой, воздухом, большинство из них не растворимо в воде. И при этом, чтобы они подействовали не нужно превышение ПДК: т. к. чтобы вызвать гормоноподобный эффект достаточно небольшое количество вещества, к тому же они накапливаются в жировой ткани, медленно разлагаются и выводятся из организма.

Ряд авторов [29, 30] предположили, что увеличение нейрокогнитивных и поведенческих нарушений, включая РАС и СДВГ, может быть связано с факторами окружающей среды, часто действующими через эпигенетические механизмы. Более того, связь с химическим воздействием, нарушающим ТГ, лучше всего устанавливается для пре- и раннего постнатального воздействия, когда эпигенетические эффекты на процессы развития являются

определяющими. Аналогичные аргументы были выдвинуты в отношении многих неинфекционных или инфекционных заболеваний, таких как ожирение и нарушения обмена веществ (включая диабет 2 типа), преждевременное половое созревание, бесплодие и рак репродуктивной системы, среди прочих. Чаще всего воздействие ксенобиотиков в раннем возрасте связывают с гипотезой DOHaD - онтогенетическая концепция инициации здоровья и болезней, которая, в свою очередь, часто связана с эндокринными нарушениями). Другой момент заключается в том, что те исследования, которые изучали влияние добавок Т4 у женщин с субклиническим гипотиреозом или гипотироксинемией на IQ детей, не принимали во внимание пренатальное воздействие ЭД и их потенциальное влияние на когнитивные функции детей.

РТТГ по определению действуют посредством эпигенетических механизмов. Эпигенетика чаще всего определяется как модификация активности генов, следующая за изменениями в структуре хроматина или метилированием ДНК. В других определениях эпигенетические изменения рассматриваются как зависящие от наследования посредством клеточного деления, но оба определения группируют концепцию альтернативных состояний хроматина без каких-либо основных изменений в фактической последовательности ДНК [31]. Влияние разрушителей ТГ на развитие головного мозга все чаще связывают с их способностью вмешиваться на различных уровнях в доступность внутриклеточного ТГ и, следовательно, нарушать регуляцию транскрипции и индуцированных ТГ эпигенетических эффектов на гены-мишени [9]. Вмешательство в производство и доступность ТГ может происходить на нескольких уровнях:

- 1) блокирование поглощения йода;
- 2) ингибирование продукции ТГ;



- 3) вытеснение T4 и T3 из TГ-распределяющих белков;
- 4) активация печеночного метаболизма и снижение уровня циркулирующего TГ;
- 5) вмешательство в трансмембранные клеточные транспортеры (MCT8 и OATP1C1);
- 6) модификация активности фермента дейодиназы; и, реже, прямо действует на уровне лиганд-связывающего кармана или домена рTГГ.

Документально подтверждено [29], что многочисленные химические вещества влияют на выработку, распределение и доступность тканей гормонов щитовидной железы. Эта проблема еще более актуальна в связи с влиянием тиреоидных гормонов на различные механизмы и конкретные процессы и области развития мозга. На каком бы уровне ни происходило нарушение, оно может привести к модификации количества T3, доступного для взаимодействия с внутриклеточными рTГГ, и, таким образом, для модуляции транскрипционной активности и индукции эпигенетических регуляций. Эпигенетическая регуляция является основой постоянного взаимодействия между клеточной пластичностью на уровне генной регуляции и трансгенерационной, эпигенетической наследственностью. Хотя задействованы многие клеточные факторы (включая поликомб-белки, некодирующие РНК, микроРНК и саму трехмерную архитектуру хроматина), в двух словах, двумя основными механизмами, лежащими в основе эпигенетической регуляции, являются модификации гетерохроматина (гистонов) и метилирование ДНК. Хроматин, основным компонентом которого являются гистоновые белки, может модулироваться в соответствии со статусом метилирования, ацетилирования и фосфорилирования отдельных молекул гистонов [23]. Другим эпигенетическим компонентом является метилирование ДНК (чаще всего с участием метилирования цитозина через

5-метилцитозин), которое может влиять на функцию гена, подавляя или активируя транскрипцию [24].

Что касается многих других ядерных рецепторов, где состояния транскрипции модулируются в соответствии со связыванием родственных им лигандов, эпигенетические механизмы будут играть центральную роль в их действиях. Транскрипционный контроль и метилирование ДНК очень динамичны и интегрируют сигналы из окружающей среды, тем самым влияя на множественные генные кластеры. Эти процессы, таким образом, представляют собой центральный механизм для координации воздействий окружающей среды на транскрипцию и, что более важно, переходы в развитии, такие как метаморфоз амфибий и его эквивалент у млекопитающих: рождение. В случае гормонов ЩЖ ряд генов, которые контролируют модификации гистонов и метилирование и/или деметилирование ДНК, регулируются присутствием или отсутствием лигандированных рецепторов тироидных гормонов.

Имеющиеся данные, как эпидемиологические, так и экспериментальные [31], показали, что ранняя беременность является наиболее уязвимым периодом для воздействия ксенобиотиков или недостатка йода. Одна из наших основных текущих гипотез заключается в том, что недостаток йода может усугубить последствия нарушения ТГ.

Были рассмотрены основные классы химических веществ, разрушающих гормоны ЩЖ, среди которых перхлораты, пластики, пестициды, перфторированные соединения и антипирены - это основные классы химических веществ, которые, как известно, присутствуют у большинства беременных женщин. Важно отметить, что лишь немногие химические вещества в каждом классе были полностью протестированы на предмет их эндокринной разрушающей активности. Однако, поскольку некоторые химические вещества исследуются более глубоко и показано, что они

действуют как ЭД, их можно заменить химическими веществами, имеющими аналогичную структуру и часто аналогичные побочные эффекты. Замена ЭД в попытке предотвратить их пагубные последствия для здоровья другими химическими веществами, которые могут оказывать столь же вредное воздействие, известна как «прискорбная замена». Например, бисфенол А (BPA) во многих продуктах был заменен бисфенолом S или F, которые могут иметь аналогичные или худшие разрушающие эндокринную систему свойства, в том числе в отношении уровней ТГ [31]. Еще одно соображение заключается в том, что, хотя многие вещества были запрещены несколько десятилетий назад, они остаются экологически значимыми из-за их ранее высоких объемов производства и исключительно длительного периода полураспада, а это означает, что они все еще могут присутствовать в качестве компонентов смеси, в том числе в физиологически значимых жидкостях, в том числе, амниотической жидкости.

Необходимость йода для выработки ТГ известна уже более 100 лет. Именно из-за содержания йода в тироксине Кендалл впервые выделил это вещество на Рождество 1915 года [34]. Неудивительно, что воздействие различных объемистых анионов, которые ингибируют симпортер йодида натрия на уровне щитовидной железы, может привести к снижению продукции ТГ. Анионы перхлората, нитрата и тиоцианата ингибируют симпортерный транспорт йодида натрия, при этом перхлорат в 20 раз более эффективен, чем тиоцианат, и более чем в 500 раз более эффективен, чем нитрат. Перхлораты обнаруживаются в амниотической жидкости в концентрации  $10^{-8}$  М [33]. И перхлорат, и тиоцианат вызывают особую озабоченность, поскольку они содержатся в питьевой воде и в сигаретном дыме соответственно. Было показано, что пренатальное воздействие курения, будь то активное или пассивное, изменяет уровни тироидных гормонов у матери и развитие щитовидной железы [34].

Вторая группа ЭД включает многие современные, а также устаревшие пестициды и биоциды. Устаревшие пестициды — это те, которые были запрещены много лет назад, такие как ДДТ (дихлордифенилтрихлорэтан), но из-за их длительного периода полураспада (для ДДТ более 150 лет в воде и 15 лет в почве) они все еще присутствуют в жидкостях человека, включая амниотическую жидкость. В 2013 г. (хотя в начале 2019 г. он регулярно обновлялся и открывался для комментариев) Европейское управление по безопасности пищевых продуктов (EFSA) проверило 287 пестицидов, большинство из которых в настоящее время все еще находятся на рынке [33]. Они сообщили, что у 101 из них были особенности, которые указывали на то, что они могут негативно влиять на передачу сигналов тироидных гормонов, а у 68 других проявлялись нейротоксические эффекты. Таким образом, 60% исследованных пестицидов могут влиять на развитие головного мозга, чаще всего путем воздействия на продукцию ТГ или метаболизм в печени. Известно, что некоторые пестициды и фунгициды ингибируют активность тиреоидной пероксидазы (ТПО) и, следовательно, уровни ТГ. Некоторые пестициды, ингибирующие ТПО, недавно были запрещены (например, манеб), в то время как другие все еще находятся на рынке (манкоцеб и метирам). Последняя группа включает карбаматные фунгициды, для которых общим метаболитом является метилтиоурацил, ингибитор ТПО. Эпидемиологические данные о воздействии и потенциальном воздействии на метаболизм тироидных гормонов в значительной степени отсутствуют для этих фунгицидов.

Еще одним крупным классом пестицидов, способных разрушать ТН, является группа фосфорорганических соединений, наиболее известным из которых является хлорпирифос (CPF) и связанный с ним CPF-метил. Эти широко используемые инсектициды нацелены на ацетилхолинэстеразу. Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что высокие уровни пренатального воздействия хлорпирифоса уменьшают толщину коры

головного мозга и приводят к дефициту рабочей памяти и снижению IQ. Недавний анализ данных, представленных для оценки регулирующим органам, показал вводящие в заблуждение представления статистического анализа данных мозга крыс [30]. Хотя, присутствие метаболитов хлорпирифоса еще не было продемонстрировано в амниотической жидкости человека (хотя его присутствие в других жидкостях человека, в том числе беременных женщин, уже задокументировано), во многих экспериментальных работах на рыбах и грызунах подчеркивается наличие гормонов ЩЖ. - нарушающая способность хлоропирифоса, обеспечивающая весьма правдоподобную связь с наблюдениями за снижением IQ у детей.

Что касается недавно введенных пестицидов, таких как пиретроиды, фенилпиразолы или неоникотиноиды, ряд экспериментальных исследований, как *in vivo*, так и *in vitro*, показали, что все группы влияют на передачу сигналов ТН. Однако эпидемиологические исследования до сих пор не показали какого-либо влияния на функцию ТГ у людей. Это может быть связано с их более коротким периодом полураспада и более слабой тенденцией к биоаккумуляции, что, в свою очередь, может затруднить биомониторинг их метаболитов. Эти особенности не означают, что исходные соединения или их метаболиты не будут обнаружены в организме матери или что они не влияют на метаболизм или действие гормонов ЩЖ.

#### **1.2.8. Влияние COVID-19 на течение РАС.**

Достоверной связи между РАС, COVID-19 и вакцинацией пока не установлено.

Однако в патогенезе РАС есть несколько генетических и иммунных модификаций, в частности, повышение экспрессии воспалительных цитокинов и нарушение иммунного ответа на различных уровнях.

РАС также может быть фактором риска для развития COVID-19 наравне с сопутствующими заболеваниями. У пациентов с РАС часто

наблюдается повышение концентрации IL-1 бета и IL-6 цитокинов, что предполагает высокий риск развития у них цитокинового шторма. [23].

### **1.3. Лечение и профилактика РАС.**

#### **1.3.1. Меры профилактики аутизма во время беременности**

Употребление молока повышает уровень ИФР-1 в сыворотке человека. Грудное молоко повышает уровень IGF-1 у ребенка в большей степени, чем коровье молоко или смесь. В исследовании, проведенном на взрослых, было обнаружено, что ежедневное потребление 600 мл молока в течение 12 недель повышало средний уровень IGF в сыворотке на 10% в целом. [35] С другой стороны, у женщин-веганок, которые не потребляют продукты животного происхождения (например, коровье молоко), уровни IGF в сыворотке оказались, в среднем, на 13% ниже.

Добавка витамина D беременным матерям с детьми, ранее страдающими аутизмом, значительно снижала вероятность рождения еще одного больного ребенка. Такие пищевые добавки могут снизить вероятность аутизма у младенцев в целом.

Таким образом, были разработаны следующие профилактические мероприятия:

- 1) Кормление новорожденных грудным молоком в возрасте до 1 года с целью повышения уровня ИФР-1 в сыворотке крови ребенка. Среди детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании в течение первых нескольких месяцев жизни, заболеваемость аутизмом значительно ниже, чем у детей, находившихся на вскармливании коровьим молоком или смесью [36].
- 2) Пероральный прием витамина D3 значительно повышает уровень циркулирующего ИФР-1. Беременные женщины с дефицитом витамина

D3 в середине гестации в два раза чаще рожали детей, у которых в конечном итоге развился аутизм, чем те, у кого уровень этого питательного вещества был в норме. Когда женщинам, у которых ранее были дети с аутизмом, давали добавки с витамином D3 во время следующей беременности, уровень заболеваемости последующего потомства снизился с 20% до 5% [37].

- 3) Вакцинация против гриппа должна проводиться сезонно всем женщинам, не страдающим аллергией, планирующим беременность [38].

### **1.3.2. Медикаментозное лечение РАС**

В настоящее время не существует лекарства, которое могло бы полностью излечить РАС или нивелировать все симптомы. Но некоторые лекарства могут помочь в лечении определенных симптомов, связанных с РАС, особенно определенных форм поведения.

Врачи прибегают к назначению симптоматической терапии, чтобы справиться с определенным поведением, например, уменьшить тенденцию к самоповреждению или агрессию. Минимизация симптома позволяет человеку с аутизмом перевести фокус внимания и сосредоточиться на обучении и общении, к которым пациенты потенциально способны. Исследования показывают, что лекарства наиболее эффективны в сочетании с поведенческой терапией [39].

Широкое применение нашли некоторые антипсихотические препараты, такие как рисперидон и ариприпазол, для лечения раздражительности,

связанной с РАС. Применение любых лекарственных препаратов должно обсуждаться с лечащим врачом.

- Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Эта группа антидепрессантов купирует симптомы, возникающие в результате дисбаланса в серотонинергической системе организма. СИОЗС могут снизить частоту и интенсивность повторяющегося поведения; уменьшить тревожность, раздражительность, истерики и агрессивное поведение; и улучшить зрительный контакт.

- Трициклические антидепрессанты

Эти лекарства являются еще одним типом антидепрессантов, используемых для лечения депрессии и обсессивно-компульсивного поведения. Препараты вызывают меньше побочных эффектов, чем СИОЗС. В отдельных случаях они оказываются более эффективны, чем СИОЗС.

- Антипсихотические препараты

Данная группа препаратов влияет на мозг человека, который их принимает. Антипсихотический препарат рисперидон одобрен для снижения раздражительности у детей в возрасте от 5 до 16 лет с аутизмом. Антипсихотики могут снизить гиперактивность, уменьшить стереотипное поведение и свести к минимуму замкнутость и агрессию у людей с аутизмом.

- Стимуляторы

Могут помочь улучшить концентрацию внимания и снизить гиперактивность у людей с аутизмом. Они особенно полезны для людей с легкими симптомами РАС.

- Анксиолитики

Используются с целью уменьшения тревоги и панических расстройств, которые часто связаны с РАС.



- Противосудорожные препараты

Применяются при судорогах и судорожных расстройствах, таких как эпилепсия. Приступы представляют собой приступы подергивания или пристального взгляда, кажущиеся застывшими. Почти у трети людей с симптомами аутизма наблюдаются судорожные припадки или судорожные расстройства.

## ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

### **2.1. Материал исследования**

Клинической базой для подбора пациентов и взятия образцов периферической крови служила «Клиника семейной медицины «БалтМед Гавань». Все пациенты состоят на учёте в «Региональном Центре аутизма» (Санкт-Петербург) и попали на приём к эндокринологу по направлению детского психиатра, ввиду недостаточного эффекта от психоневрологических препаратов.

Все исследования проведены с добровольного информированного согласия пациентов, их родителей или законных представителей.

#### ***2.1.1. Пациенты первого этапа исследования***

На первом этапе работы обследовано 111 пациентов с РАС в возрасте от 1,5 до 19 лет с различной функцией щитовидной железы, из которых 58 детей в возрасте от 1,5 до 13 лет (ср. возр. –  $6,5 \pm 0,24$  г.), 53 подростка в возрасте от 13 до 19 лет (ср. возр. –  $12,91 \pm 0,3$  г.).

В детской группе: мальчиков – 40, девочек – 18.

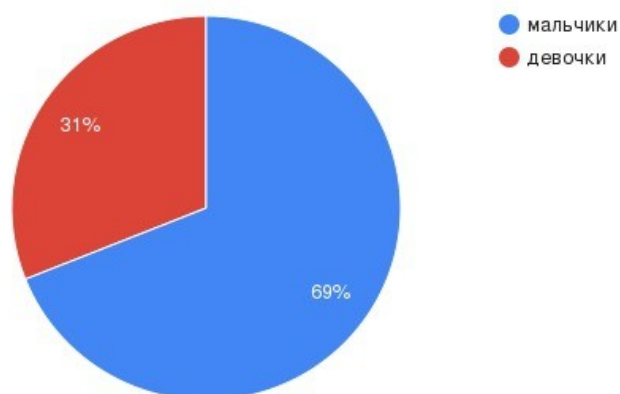


Рис. 4. Распределение по полу в группе детей с РАС.

В группе подростков: мальчиков – 36, девочек – 17.

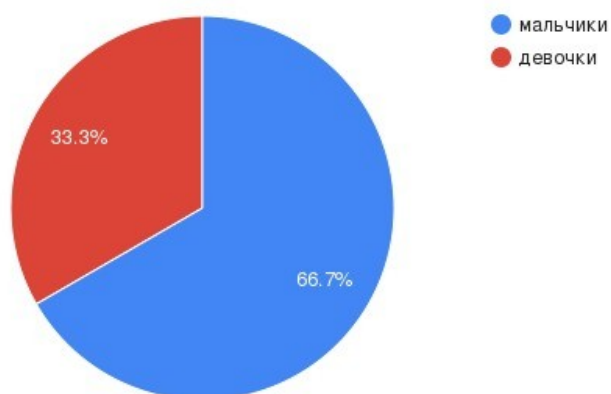


Рис. 5. Распределение в группе подростков по полу.

У всех участников исследования фиксировались уровни гормонов щитовидной железы (св. Т3, св. Т4) и показатели антитироидного аутоиммунитета (ТТГ, АТ к ТГ, АТ к ТПО, АТ к РТТГ), а также уровни ПРЛ, КЗ.

**Психотропные препараты, применявшиеся для лечения РАС у выбранной группы пациентов:**

- Галоперидол – типичный нейролептик, D<sub>2</sub> -блокатор
- Золофт – антидепрессант, СИОЗС

- Рисполепт – атипичный антипсихотик
- Тералиджен – седативный нейролептик
- Финлепсин – противосудорожное ЛС с антидиуретическим действием

Среди обследованных нами пациентов с РАС COVID-19 в анамнезе был из 58 детей у 9 (15,5%), а из 53 подростков – у 15 (28,3%).

### **2.1.2. Пациенты второго этапа исследования**

Всем пациентам с РАС и гипотирозом подбирались адекватные дозы левотироксина (эутирокса).

Цель: коррекция гипотироза, нормализация функции щитовидной железы.

У группы из 20 пациентов (11 детей и 9 подростков) были исследованы клиничко-лабораторные показатели в динамике – до и после лечения ГЗТ с целью контроля результатов и оценки эффективности.

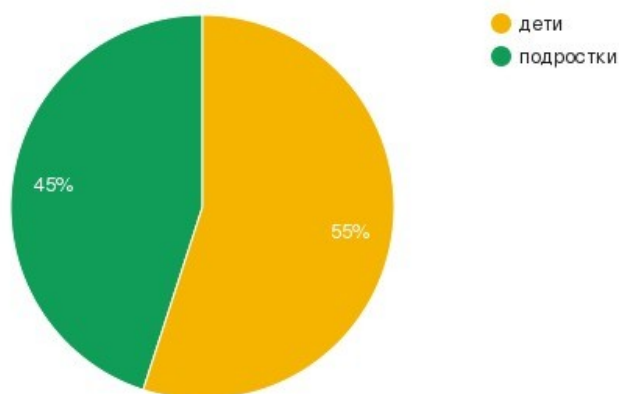


Рис. 6. Распределение по возрасту в группе с оценкой в динамике.

## **2.2. Методы исследования**

Гемограммы исследовались на автоанализаторе XN-9000, Sysmex (Япония) на базе клиники «БалтМед Гавань» или тем же методом на аналогичных приборах в других лицензированных диагностических центрах

Санкт-Петербурга. Гормоны и антитироидные аутоантитела исследовались с помощью электрохемилюминесцентного и иммуноферментного анализа.

Изучены гемограммы, уровни тиротропина (ТТГ), свободного тироксина (FT4), трийодтиронина (FT3), пролактина (ПРЛ), кортизола (КЗ), аутоантител (АТ) к тироглобулину (ТГ), к тиропероксидазе (ТПО), к рецепторам ТТГ (рТТГ), содержание в крови ферритина, абсолютное содержание и относительная доля лимфоцитов среди лейкоцитов периферической крови.

### **2.3. Статистическая обработка полученных данных**

Полученные в ходе исследования данные вносились в таблицы Excel для дальнейшей систематизации и обработки. Представленные в работе диаграммы выполнены при помощи приложения Excel.

Достоверность различий для зависимых групп определялась с помощью параметрического парного t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **3.1. Результаты первого этапа исследования**

Таблица 1.

#### **Жалобы и данные объективного исследования**

<i>Показатель</i>	<i>Вся группа</i>	<i>Дети</i>	<i>Подростки</i>
-------------------	-------------------	-------------	------------------

<b>Зябкость</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>3</b>
<b>Гиперкератоз локтей</b>	<b>9</b>	<b>2</b>	<b>7</b>
<b>Отёчный язык с отпечатками зубов</b>	<b>8</b>	<b>2</b>	<b>6</b>
<b>Низкие сухожильные рефлексы</b>	<b>11</b>	<b>3</b>	<b>8</b>
<b>Судороги</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Энурез</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>2</b>
<b>Плохой ночной сон</b>	<b>10</b>	<b>5</b>	<b>5</b>
<b>Сомнамбулизм</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>-</b>
<b>Агрессивное поведение</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Раздражительность</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Фобии</b>	<b>8</b>	<b>2</b>	<b>6</b>

Таблица 2.

### Результаты лабораторных исследований

<b>Показатель</b>	<b>Контроль</b>	<b>Вся группа</b>	<b>Дети</b>	<b>Подростки</b>
<b>Число</b>	20	111	58	53
<b>ТТГ, мкМЕ/мл</b>	0,99 ± 0,03	2,69 ± 0,43	2,6 ± 1,02	2,7 ± 0,4

<b>Св.Т3, пМ/л</b>	5,8 ±0,06	5,63 ± 0,41	5,9 ± 0,59	5,5 ± 0,56
<b>Св. Т4, пМ/л</b>	22,55 ±1,59	12,66 ± 0,95	13,0 ± 2,17	12,5 ± 1,27
<b>АТ к ТГ, МЕ/мл</b>	<65	16,32 ± 6,95	9 ± 1,8	12,3 ± 4,3
<b>АТ к ТПО, МЕ/мл</b>	< 35	15,43 ± 9,41	8,9 ± 3,2	19,2 ± 13,5
<b>АТ к рТТГ, МЕ/л</b>	<1,8	0,78 ± 0,17	0,8 ± 0,07	0,8 ± 0,23
<b>Пролактин, мкМЕ/л</b>		380 ± 47,22	256,9± 42,5	405,9 ± 65,4
<b>Кортизол, нМ/л</b>		330,3 ± 27,7	362,5± 59,7	314,4 ± 27,7
<b>Тестостерон, нМ/л</b>		3,79 ± 2,54	0,2 ± 0,07	5,1 ± 0,1
<b>Индекс КЗ/ПРЛ</b>		0,86	1,41	0,77

Таблиця 3.

ца 3.

### 3.2. Результаты второго этапа исследования

<b>Показатели</b>	<b>До</b>	<b>После</b>
<b>ТТГ (мкМЕ/мл)</b>	2,138 ±0,311	1,8305 ±0,178
<b>Т3 (пМ/л)</b>	5,943 ±0,157	5,728 ±0,189

<b>Т4 (пМ/л)</b>	13,519 ±0,952	16,614 ±0,796
<b>Пролактин (мкМЕ/мл)</b>	371,52 ±45,83	260,87 ±31,6

Т4:  $p < 0,05$ . Обнаружены статистически значимые различия.

На основании данных результатов можно заключить об эффективности проведённой ГЗТ: у пациентов с РАС лечение левотироксином привело к нормализации функции ЩЖ.

Пролактин:  $p < 0,1$ . Различия обнаружены на уровне статистической тенденции.

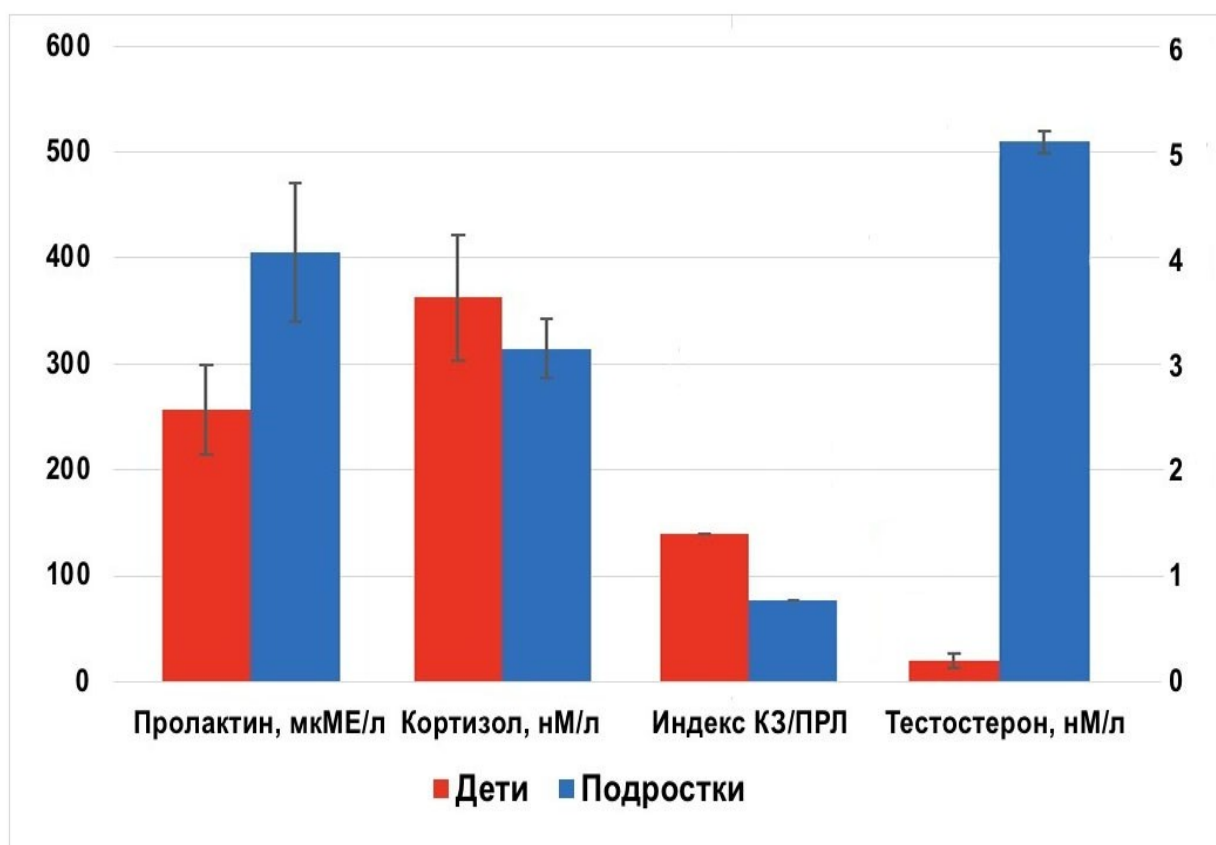


Рис. 7. Уровни пролактина и кортизола в группах детей и подростков с РАС.

Судить о патогенезе выявленной нами гиперпролактинемии у подростков с аутизмом сложно (в 1 случае его уровень достиг 2019 мкМЕ/л,

что потребовало даже назначения агониста допамина – каберголина), ибо практически все антидепрессанты и нейролептики, к сожалению, стимулируют в той или иной степени пролактиногенез.

Пациенты в результате приёма левотироксина почувствовали себя лучше: у них нормализовался ночной сон (одна из основных жалоб при обращении), повысились контактность и активность, улучшились память и школьная успеваемость.

### **3.3. РАС и COVID-19**

Со слов родителей, течение COVID-19 у подавляющего большинства наших детей и подростков было средней тяжести. Однако из 9 детей, перенёвших COVID-19, у одного мальчика 6-ти лет возник острый сахарный диабет 1-го типа, а другой мальчик 3-х лет утратил с трудом приобретенные им речевые навыки.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**



Расстройства аутистического спектра – разнообразная группа заболеваний, включающая в себя множество клинических форм с различной симптоматикой. Несмотря на то, что в настоящее время нет единой главенствующей нейробиологической теории РАС, в последние годы всё большее признание стала получать роль эпигенетических факторов.

Нейропсихические особенности у детей и подростков с РАС обусловлены высоким уровнем тестостерона и другими стероидными гормонами с андрогенной активностью. Также было показано, что общая стероидогенная активность плода при аутизме выше и выступает как один из механизмов эпигенетического формирования головного мозга плода.

Согласно приведённым в работе литературным данным, существует ряд химических веществ способных кумулироваться в тканях щитовидной железы, нарушая секрецию гормонов, что в свою очередь приводит к повреждению паренхимы органа, аутоиммунному ответу и гипотирозу в исходе. Необходимо исключить контакт беременных женщин с такими веществами, как бисфенол А, гербицид, мышьяк, фталаты, и другими эндокринными дизрапторами.

Тем не менее, РАС частично имеет и генетическое происхождение – была показана связь вариантов мутаций гена, кодирующего метаболизм витамина D3 с вероятностью развития РАС, в связи с чем целесообразен мониторинг уровня витамина D3 во время беременности, а у лиц с РАС профилактика витамин D3-дефицитных состояний.

Высокая частота АИТ Хасимото в общечеловеческой популяции и РАС, а также частая их коморбидность, обусловили актуальность подробного изучения взаимовлияния этих двух форм патологии.

В ходе проведённого исследования у пациентов с РАС и недостаточным эффектом от получаемой ими психофармакотерапии были выявлены характерные для гипотироза жалобы, самыми частыми из которых оказались гиперкератоз локтей, зябкость, низкие сухожильные рефлексы.

Установлена устойчивая связь (включая статистически высокую степень положительной или отрицательной корреляции) между:

- дисфункцией щитовидной железы и нарушение когнитивного развития у детей с РАС;
- дисбалансом кортизола и нарушением психического здоровья, трудностями в общении и социализации;
- коррекция гормональных нарушений (с коррекцией нарушений в других основных системах организма) приводит к уменьшению или устранению негативного поведения и улучшению психического состояния и когнитивного развития.

В свете вышеизложенного: практикующие врачи, педиатры, родители и коррекционные специалисты, работающие с детьми с РАС, должны обращать внимание на возможные гормональные дисбалансы как на причину негативного поведения и задержки умственного и когнитивного развития.

Мы полностью разделяем мнение А.А. Максимовой, что психологам, психиатрам и другим специалистам, работающие с детьми с диагнозом РАС и другими сопутствующими диагнозами, стоит иметь в виду, что негативное поведение и другие нарушения развития, являющиеся основанием для диагноза “аутизм”, могут иметь медицинские причины, в том числе и гормональные. Не следует при негативном поведении детей сразу назначать психотропные средства, прежде чем исследовано их гормональное состояние, особенно функция ЩЖ. В то же время психоневрологические расстройства при АИТ не должны трактоваться только как следствие гипофункции ЩЖ.

## ВЫВОДЫ

1) У большинства детей с РАС наблюдается снижение функции щитовидной железы.

2) При лечении детей с РАС психотропными средствами целесообразно исследовать у них уровни гормонов ЩЖ, аденогипофиза и надпочечников.

3) У детей с РАС лечение гипотироза тиреоидными гормонами (левотироксином) явно улучшает функцию ЩЖ и течение основного заболевания.

1. Строев Ю. И. Проблемы диагностики и лечения тиреоидита Хасимото //Рациональная фармакотерапия" Золотая осень". – 2020. – С. 129-132.
2. Churilov L. P., Sobolevskaia P. A., Stroev Y. I. Thyroid gland and brain: Enigma of Hashimoto's encephalopathy //Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2019. – Т. 33. – №. 6. – С. 101364.
3. Churilov L. P. et al. On the pathogenesis of psychic disorders in Hashimoto's thyroiditis //Pathophysiology. – 2018. – Т. 25. – №. 3. – С. 201-201.
4. Buckner L. G., Yarbrough J. Autism Genetics: What Do We Know? //Understanding Parent Experiences and Supporting Autistic Children in the K-12 School System. – IGI Global, 2022. – С. 138-151.
5. Maximova A. A. Dependence of Cognitive and Mental Development in Children with Autism Spectrum Disorder on Thyroid Dysfunction and Cortisol Imbalance //J Hum Endocrinol. – 2021. – Т. 5. – С. 017.
6. Orinstein A. J. et al. Intervention for optimal outcome in children and adolescents with a history of autism //Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics. – 2014. – Т. 35. – №. 4. – С. 247-256.
7. Xu G. et al. Association of food allergy and other allergic conditions with autism spectrum disorder in children //JAMA network open. – 2018. – Т. 1. – №. 2. – С. e180279-e180279.
8. КОМПЛЕКСНОЕ Р., ЗАБОЛЕВАНИЕ Г. Autism spectrum disorder-a complex genetic disorder //Folia medica. – 2015. – Т. 57. – №. 1. – С. 19-28.
9. Duffy B. Autism and vaccines: more than half of people in Britain, France, Italy still think there may be a link //The Conversation. – 2018.
10. Windham G. C. et al. Autism spectrum disorder risk in relation to maternal mid-pregnancy serum hormone and protein markers from prenatal screening in California //Journal of autism and developmental disorders. – 2016. – Т. 46. – С. 478-488.

11. Chapman E. et al. Fetal testosterone and empathy: evidence from the empathy quotient (EQ) and the “reading the mind in the eyes” test //Social Neuroscience,. – 2006. – Т. 1. – №. 2. – С. 135-148.
12. De Rubeis S. et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism //Nature. – 2014. – Т. 515. – №. 7526. – С. 209-215.
13. Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function //Nature clinical practice Endocrinology & metabolism. – 2007. – Т. 3. – №. 3. – С. 249-259.
14. Ganguli M. et al. Association between dementia and elevated TSH: a community-based study //Biological psychiatry. – 1996. – Т. 40. – №. 8. – С. 714-725.
15. Morte B., Gil-Ibáñez P., Bernal J. Regulation of gene expression by thyroid hormone in primary astrocytes: factors influencing the genomic response //Endocrinology. – 2018. – Т. 159. – №. 5. – С. 2083-2092.
16. Gil-Ibáñez P. et al. Global transcriptome analysis of primary cerebrocortical cells: identification of genes regulated by triiodothyronine in specific cell types //Cerebral cortex. – 2017. – Т. 27. – №. 1. – С. 706-717.
17. Семянникова А. А. Расстройства аутистического спектра: классификации, определение понятий, симптомы //Психология и педагогика: методика и проблемы практического применения. – 2013. – №. 32. – С. 67-71.
18. Treffert D. A. The savant syndrome: an extraordinary condition. A synopsis: past, present, future //Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. – 2009. – Т. 364. – №. 1522. – С. 1351-1357.
19. Hagberg B. Clinical manifestations and stages of Rett syndrome //Mental retardation and developmental disabilities research reviews. – 2002. – Т. 8. – №. 2. – С. 61-65.
20. Demeneix B. A. Evidence for prenatal exposure to thyroid disruptors and adverse effects on brain development //European Thyroid Journal. – 2019. – Т. 8. – №. 6. – С. 283-292.

21. Patrick R. P., Ames B. N. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism //The FASEB Journal. – 2014. – T. 28. – №. 6. – C. 2398-2413.
22. Pertile R. A. N. et al. Vitamin D regulation of GDNF/Ret signaling in dopaminergic neurons //The FASEB Journal. – 2018. – T. 32. – №. 2. – C. 819-828.
23. Rossi R. et al. COVID-19 pandemic and lockdown measures impact on mental health among the general population in Italy //Frontiers in psychiatry. – 2020. – C. 790.
24. Trifonova E. A. et al. The mTOR signaling pathway activity and vitamin D availability control the expression of most autism predisposition genes //International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – T. 20. – №. 24. – C. 6332.
25. Fleet J. C. et al. Vitamin D and cancer: a review of molecular mechanisms //Biochemical Journal. – 2012. – T. 441. – №. 1. – C. 61-76.
26. Volkmar F. R., Reichow B. Autism in DSM-5: progress and challenges //Molecular autism. – 2013. – T. 4. – C. 1-6.
27. Diamond M. L. et al. Exploring the planetary boundary for chemical pollution //Environment international. – 2015. – T. 78. – C. 8-15.
28. Demeneix B. A. Evidence for prenatal exposure to thyroid disruptors and adverse effects on brain development //European Thyroid Journal. – 2019. – T. 8. – №. 6. – C. 283-292.
29. Landrigan P. J., Lambertini L., Birnbaum L. S. A research strategy to discover the environmental causes of autism and neurodevelopmental disabilities //Environmental health perspectives. – 2012. – T. 120. – №. 7. – C. 258-260.
30. Tordjman S. et al. Gene× Environment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms //Frontiers in psychiatry. – 2014. – T. 5. – C. 53.

31. Cavalli G., Heard E. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease //Nature. – 2019. – T. 571. – №. 7766. – C. 489-499.
32. Duntas L. H., Stathatos N. Toxic chemicals and thyroid function: hard facts and lateral thinking //Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. – 2015. – T. 16. – C. 311-318.
33. EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR). Scientific Opinion on the identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile //EFSA Journal. – 2013. – T. 11. – №. 7. – C. 3293.
34. Salter W. T. Fluctuations in body iodine //Physiological Reviews. – 1940. – T. 20. – №. 3. – C. 345-376.
35. Allen N. E. et al. The associations of diet with serum insulin-like growth factor I and its main binding proteins in 292 women meat-eaters, vegetarians, and vegans //Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. – 2002. – T. 11. – №. 11. – C. 1441-1448.
36. Tseng P. T. et al. Maternal breastfeeding and autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis //Nutritional neuroscience. – 2019. – T. 22. – №. 5. – C. 354-362.
37. Stubbs G., Henley K., Green J. Autism: Will vitamin D supplementation during pregnancy and early childhood reduce the recurrence rate of autism in newborn siblings? //Medical hypotheses. – 2016. – T. 88. – C. 74-78.
38. Patterson P. H. Maternal infection and immune involvement in autism //Trends in molecular medicine. – 2011. – T. 17. – №. 7. – C. 389-394.
39. McDougale C. J. et al. Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network: background and rationale for an initial controlled study of risperidone //Child and adolescent psychiatric clinics of North America. – 2000. – T. 9. – №. 1. – C. 201-224.





## НАГРАДЫ ЗА НАУЧНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ



Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет  
имени академика И.П.Павлова

# ДИПЛОМ III СТЕПЕНИ

награждается:

*Седельков Дарья Михайловна*  
за доклад

на студенческой секции

XXIX ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИМЕДИЦИНЫ – 2023»

30–31 МАРТА 2023 ГОДА,

г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

Директор Научно-образовательного института биомедицины  
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова,  
профессор



*[Signature]*  
Т.Д. Власов

Заведующий кафедрой патологической физиологии  
СЗГМУ им. И.И. Мечникова,  
профессор

*[Signature]*  
В.И. Николаев





Санкт-Петербургский  
государственный  
университет  
www.spbu.ru

# ДИПЛОМ

III СТЕПЕНИ

Награждается

Седелькова

Дарье Ильиновна

за лучший доклад в

секции

Психиатрия, психология,  
Неврология и нейрохирургия

"XXVI МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ

КОНФЕРЕНЦИЯ МОЛОДЫХ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ

«ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА И КЛИНИЧЕСКАЯ

МЕДИЦИНА –

ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ»

**А.М. САРАНА**

к.м.н., доцент,  
исполняющий  
обязанности декана  
медицинского  
факультета СПбГУ

**П.К. ЯБЛОНСКИЙ**

д.м.н., профессор,  
проректор СПбГУ по  
медицинской  
деятельности,  
заведующий кафедрой  
госпитальной хирургии  
медицинского  
факультета СПбГУ

**Ю.В. НАТОЧИН**

академик РАН, д.б.н.,  
профессор кафедры  
физиологии  
медицинского  
факультета СПбГУ

22 апреля 2023 г.

