

**Мальцев Д.В.<sup>1</sup>, Коляденко Н.В.<sup>2</sup>**

## ІМУНОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ХВОРОБИ У ДІТЕЙ ІЗ РОЗЛАДАМИ СПЕКТРА АУТИЗМУ

<sup>1</sup> Інститут експериментальної та клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ

<sup>2</sup> Кафедра психології МАУП, м. Київ

**Maltsev D.<sup>1</sup>, Kolyadenko N.<sup>2</sup>**

### IMMUNOGENETIC ASPECTS OF DISEASE PATHOGENESIS IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS

<sup>1</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv

<sup>2</sup> Interregional Academy of Personnel Management, Kyiv

---

#### Резюме

*В статті розглянуті останні досягнення в розумінні імунопатогенезу розладів спектру аутизму та інших поширених в популяції нейропсихіатричних хвороб у дітей у світлі сучасної фолат-центричної наукової концепції шляхів церебрального пошкодження, в імюнопсихіатрії. Детально проаналізовані основні біохімічні порушення, ознаки оксидативного стресу, прояви імунodefіциту та пов'язаної з цим імунної дисрегуляції, ключових імунозалежних механізмів ураження нервової системи, таких як реактивовані нейротропні інфекції, автоімунні реакції до нейронів і мієліну ЦНС, імунозапальні реакції з гіперпродукцією прозапальних цитокінів, що мають виразні нейротоксичні ефекти. Також наводяться результати основних мета-аналізів, систематичних оглядів, рандомізованих контрольованих клінічних досліджень з випробування різних стратегій лікування розладів спектру аутизму, заснованих на сучасній фолат-центричній концепції імунопатогенезу хвороби, зокрема – дієтотерапії, біохімічної корекції, пре/пробіотиків і трансплантації мікробіому кишківника, нормального в/в імунoglobulinу людини у високій дозі, інфліксимабу та ритуксимабу. В кінці статті окреслені найперспективніші напрямки подальших наукових досліджень в царині нейроімунології важких нейропсихіатричних синдромів у дітей, які можуть зумовити революційні зміни у підходах до діагностики і лікування раніше некурабельних хвороб психіки підростаючого покоління.*

**Ключові слова:** автоантитіла, прозапальні цитокіни, нейротропні інфекції, дефіцит фолатного циклу, імунотерапія.

---

**Вступ.** Збереження психічного здоров'я дітей є пріоритетним завданням сучасної медицини. Поширеною та тяжкою психіатричною патологією в дитячій популяції є так звані розлади спектра аутизму (РАС), частота яких стрімко зростає протягом останніх десятиліть. Це зумовлює актуальність проблеми та обґрунтовує невідкладну необхідність розробки ефективних методів лікування та профілактики цієї психічної недуги, що є недосяжною метою

без розуміння етіології та патогенезу хвороби, які досі залишаються недостатньо з'ясованими. Проте, останні досягнення в галузі імуногенетики, нейроімунології та імюнопсихіатрії, принаймні частково, проливають світло на механізми розвитку енцефалопатії у дітей з РАС, що дозволяє зі стриманим оптимізмом дивитися на перспективу подолання цієї тяжкої патології психіки дитячого віку в найближчому майбутньому.

Дослідження асоціації генетичного дефіциту фолатного циклу (ГДФЦ) та PAC. Одним із важливих досягнень у психіатрії останніх років є виявлення асоціації ГДФЦ та PAC у дітей. Дані історично першого мета-аналізу рандомізованих контрольованих клінічних досліджень Pu D. та співавт. 2013 року, в якому проаналізовано результати 8 досліджень за участю 1672 дітей з PAC та 6760 здорових дітей, продемонстрували, що патогенний поліморфний варіант MTHFR C677T асоційований з PAC у дітей [66]. Надалі мета-аналіз рандомізованих контрольованих клінічних досліджень Mohammad N.S. та співавт. 2016, що охоплює дані 1361 дітей з розладами спектру аутизму і 6591 здорових дітей, показав, що MTHFR C677T і пов'язана з цим гіпергомоцистеїнемія асоційовані з PAC у дітей. Додатково було продемонстровано синергізм MTHFR C677T та MTRR A66G в індукції гіпергомоцистеїнемії та підвищення ризику розвитку PAC у носія [58]. Результати наступного мета-аналізу рандомізованих контрольованих клінічних досліджень Rai V. 2016 року, що охоплював дані 13 досліджень за участю 1978 дітей з PAC та 7257 здорових дітей, встановив асоціацію між MTHFR C677T та PAC у дітей як серед європейців, так і осіб азіатів. MTHFR C677T підвищував ризик розвитку PAC у всіх 4 застосовуваних генетичних моделях (ORT проти C = 1,48; 95% CI = 1,18-1,86; P = 0,0007; ORTT + CT проти CC = 1,70, 95% CI = 0,96-2,9, p = 0,05; ORTT проти CC = 1,84, 95% CI = 1,12-3,02, p = 0,02; % CI = 1,2-2,1, p = 0,003; ORTT проти CT + CC = 1,5, 95% CI = 1,02-2,2, p = 0,03) [68]. Дані недавнього мета-аналізу рандомізованих контрольованих клінічних досліджень Sadeghiyeh T. та співавт. 2019 року, в якому проаналізували результати 25 клінічних досліджень на кшталт випадок-контроль, виявили асоціацію між MTHFR 677C>T та PAC у загальній популяції та MTHFR 1298A>C та PAC у дітей лише серед європейців. Зокрема, MTHFR 677C>T підвищував ризик розвитку PAC у дітей у 5 генетичних моделях (T проти C: OR = 1,483, 95% CI = 1,188-1,850, p ≤ 0,001; TT проти CC: OR = 1,834, 95% CI 1,155-2,913, p = 0,010, TC проти CC: OR = 1,512, 95%

CI = 1,101-2,078, p = 0,011; TT + TC проти CC: OR = 1,632, 95% CI = 1,26; TT проти TC+CC: OR = 1,427, 95% CI = 1,002-2,032, p = 0,049) [74]. Останній мета-аналіз рандомізованих контрольованих клінічних досліджень Li Y. та співавт. 2020, що охоплює результати 15 досліджень, вказує на асоціацію MTHFR C677T і PAC у дітей в 5 генетичних моделях (viz, алельна, домінантна, рецесивна, гетерозиготна, гомозиготна). Підгрупний аналіз показав асоціацію як MTHFR C677T, так і MTHFR A1298C з PAC у дітей [46].

Результати контрольованого клінічного дослідження Haghiri R. та співавт. (2016) за участю 103 дітей з PAC та 130 здорових дітей групи контролю показали тісну асоціацію MTR A2756G та PAC у дітей. Продемонстровано збільшення ризику розвитку PAC у 1,6 рази у носіїв MTR A2756G [33].

Таким чином, усі 4 основні поліморфні варіанти генів ензимів фолатного циклу асоційовані з PAC у дітей, проте поточна доказова база такої асоціації більша у MTHFR C677T та MTHFR A1298C і менша – у MTR A2756G та MTRR A66G (рис. 1).

Оксидативний стрес при PAC. Біохімічні розлади, включаючи цитотоксичність гомоцистеїну, як і порушення механізмів генної цензури шляхом метилювання ДНК, індуковані ГДФЦ, як вважають, призводять до розвитку стану персистуючого оксидативного стресу в організмі людини. Результати мета-аналізу та систематичного огляду рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, підготовлених Frustaci A. та співавт. 2012 року, показали ознаки оксидативного стресу у дітей з PAC, асоційованими з ГДФЦ. Відзначалося зниження сироваткової концентрації антиоксидантних сполук глутатіону (27%), глутатіонпероксидази (18%), метіоніну (13%) та цистеїну (14%) та аномальне підвищення концентрації окисленого глутатіону у сироватці крові (на 45% від нормального рівня) [2]. Результати мета-аналізу рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, проведеного Chen L. та співавт. у 2021 році, який охопив 87 досліджень за участю 4928 дітей з PAC та 4181 здорових дітей груп контролю, демонструють, що у

дітей з PAC, порівняно зі здоровими особами, достовірно підвищено сироваткову концентрацію таких прооксидантних агентів як окислений glutатіон (GSSG), малоновий діальдегід, S-аденозилгомоцистеїн, оксид азоту та мідь, і, навпаки, достовірно знижена концентрація у сироватці крові відомих

антиоксидантів glutатіону (GSH), тотального glutатіону (tgsh), метіоніну, цистеїну, вітамінів B<sub>9</sub>, D, B<sub>12</sub>, E та кальцію, а також – знижено рівень таких показників оцінки антиоксидантної системи організму людини, як GSH/GSSG, tGSH/GSSG та S-Аденозилметіонін/S-Аденозилгомоцистеїн (рис. 2).

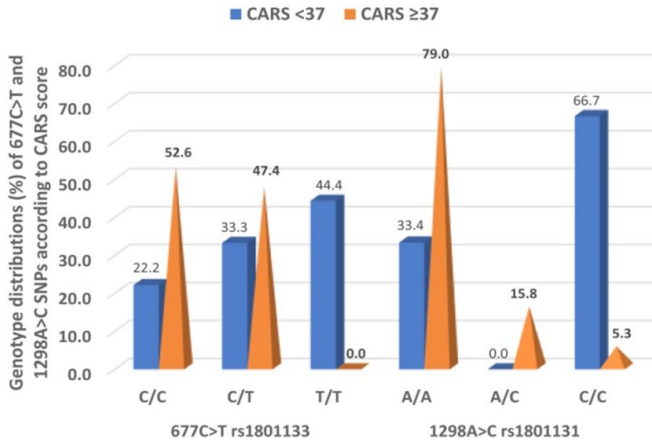


Рис. 1. Розподіл 677C>T rs1801133 та 1298A>C rs1801131 SNPs у випадках CARS (childhood autism rating scale) <37 та ≥37 (за Arab AH з н., 2019) [3]

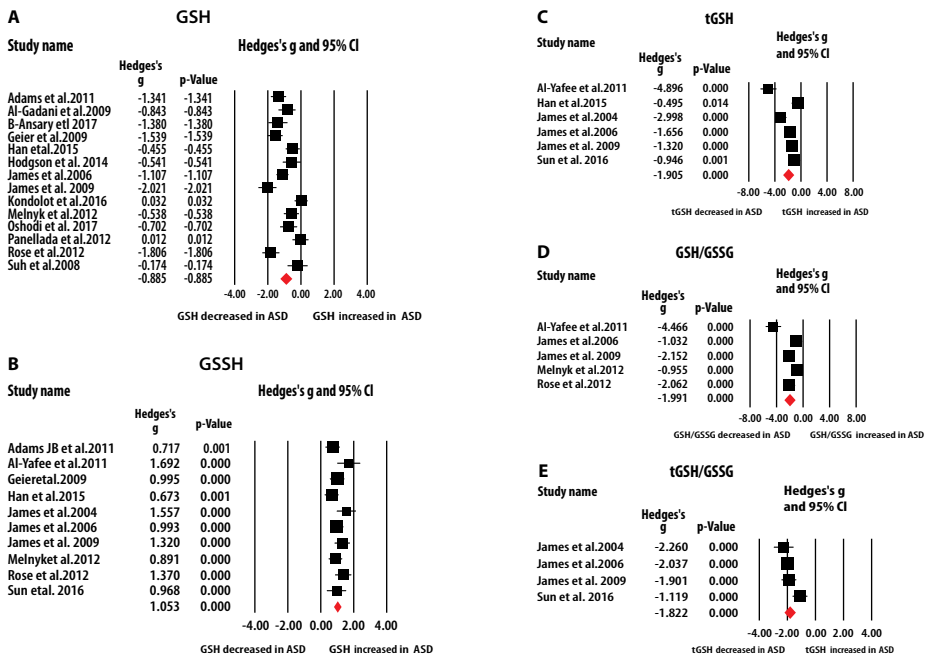


Рис. 2. Forest plots ефектів розладів обміну glutатіону при PAC, що показує асоціацію GSH(A), GSSG(B), tGSH(C), GSH/GSSG(D), tGSH/GSSG(E) та PAC (Chen L. зi сiнавам.)

Стан імунної системи при PAC. Дійсно, сьогодні накопичені докази, що імунна система відіграє важливу роль у розвитку головного мозку людини, беручи участь у регуляції проліферації нейронів та формуванні синапсів, а також – впливаючи на процеси нейропластичності, тому порушення її функціонування може мати важливе значення у формуванні енцефалопатії у дітей з PAC [56].

Є непрямі ознаки скопрометованості імунної системи у дітей з PAC, у тому числі такі: аномально висока частота вродженої цитомегаловірусної інфекції, високе мікробне навантаження на організм, часті епізоди інфекцій та прийому антибіотиків, розвиток фенотипу PAC після нейроінфекційних епізодів, гіперпродукція, продукція антимозкових автоантитіл, зв'язок з деякими локусами молекул головного комплексу гістосумісності HLA, імунозапальне ураження кишечника, гіперчутливість до харчових антигенів та інші форми алергічних реакцій, схильність до формування злоскісних новоутворень, погана переносимість вакцин, клінічна ефективність низки імуномодуючих, протизапальних та імунотерапевтичних втручань [57].

Зокрема, у дітей з PAC описані неklasифікована гіпогаммаглобулінемія [35] та дефіцити NK-клітин [92], CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів [94], CD4+ Т-хелперів [99], мієлопероксидази нейтрофілів [73], молекули [93, 95], субкласів IgG [35], компонента комплементу C4b [91], специфічних антитіл [40] та специфічних Т-лімфоцитів [70] до окремих інфекційних агентів.

Аутистичні риси описані при таких первинних імунодефіцитах як загальний варіабельний імунодефіцит [77], дефіцит молекул адгезії II типу [26], атаксія-телеангіектазія [87], синдром Ді Джорджі [79], каналопатія CaV1.2 [49] та гіпер-IgE-синдром [31]. Результати популяційного національного дослідження Isung J. та співавт. за участю 8378 пацієнтів показали, що гуморальні імунодефіцити (загальний варіабельний імунодефіцит, вибірково дефіцит субкласів IgG та дефіцит специфічних антитіл) асоційовані з підвищеним ризиком будь-якого психічного

розладу (adjusted odds ratio [AOR] = 1,91 = 18; 2,01), причому найбільш тісною з інших психічних хвороб виявилася асоціація саме з PAC у дітей (AOR = 2,99; 95% CI = 2,42-3,70) [38].

Дані систематичного огляду Mead J. та співавт. вказують на ознаки імунної дисрегуляції при PAC у дітей, що включають нейрозапалення, наявність автоантитіл, посилена Т-клітинна відповідь, аномальна активність природних кілерів та моноцитів. Ці імунні аберації виявилися асоційованими із погіршенням клінічних проявів PAC, зокрема – порушенням соціальних взаємодій, стереотипною поведінкою та обмеженням комунікативних навичок. Більше того, моделі на експериментальних тваринах продемонстрували усунення ознак PAC після видалення з організму імунних факторів, які виявлялися залученими до аберантних імунних реакцій [56]. Noriega D.B., Savelkoul H.F. в іншому систематичному огляді, присвяченому PAC у дітей, вказують на ознаки імунної дисрегуляції у таких пацієнтів, включаючи гіперпродукцію про- та пригнічення вироблення протизапальних цитокінів, підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єру, аномальний синтез антимозкових автоантитіл та модифікацію функціональної активності природних кілерів [63]. Як відзначають Hughes H.K. та співавт. у недавньому систематичному огляді, присвяченому феномену порушення роботи імунної системи у дітей з PAC, у таких випадках відзначається аберантний цитокіновий профіль, відхилення в абсолютній та відносній кількості імунокомпетентних клітин та їх субпопуляцій, ознаки нейрозапалення, порушення роботи системи адаптивного та вродженого імунітету та ознаки автоімунітету [37].

В експериментальних та клінічних дослідженнях вже повідомляли про різні порушення імунного статусу у пацієнтів як з верифікованим ГДФЦ, так і дефіцитом фолієвої кислоти. Зокрема, van der Weyden M.V. та співавт. встановили пригнічення метаболізму лімфобластів при фолатному дефіциті, що включає порушення деоксинуклеотидного метаболізму та тимідилатного циклу

[84]. Partearroyo T. та співавт. показали, що дисбаланс фолієвої кислоти та вітаміну B<sub>12</sub> типові для фенотипу ГДФЦ, порушує активність NK-клітин, активність В-лімфоцитів та лімфопроліферацію [65]. Courtemanche C. та співавт. показали, що фолатний дефіцит призводить до пригнічення проліферації первинних CD8<sup>+</sup> цитотоксичних Т-лімфоцитів [14]. Abe I. та співавт. показали, що дефіцит фолієвої кислоти призводить до зниження кількості NK-клітин, Т-лімфоцитів та В-клітин, але не базofilів та гранулоцитів [1]. Troen A. M. та співавт. встановили, що не-метаболізована фолієва кислота в сироватці крові, що зустрічається при ГДФЦ, спричиняє пригнічення цитотоксичності NK-клітин у жінок у постменопаузальний період [82]. Відповідно до цього, Bhatnagar N. та співавт. описали панцитопенію при тяжкому фолатному дефіциті [8].

Інфекційний синдром при РАС. Наявність імунної дисфункції передбачає зниження резистентності організму господаря до мікробних факторів. Дійсно, до наших днів накопичено чимало повідомлень про аномальний розвиток опортуністичних та умовно-патогенних інфекцій у дітей з РАС, які можна пояснити ураженням імунної системи, індукованим ГДФЦ. Спочатку було накопичено низку клінічних повідомлень про розвиток фенотипу РАС у людей після перенесених герпесвірусних енцефалітів. Пізніше Binstock T. вперше вказав на вибірково знижену імунорезистентність у дітей з РАС, виділивши підгрупу пацієнтів з так званими інтрамоноцитарними інфекційними патогенами – вірусом кору, цитомегаловірусом, вірусом герпесу 6 типу та *Yersinia enterocolitica* [9]. Для таких дітей було характерне пригнічення гемопоезу, порушення периферичного імунітету, підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єру та прояви демієлінізації у білій речовині півкуль великого мозку – ознаки, як стало відомо, типові для ГДФЦ. Nicolson G.L. та співавт. у контрольованому клінічному дослідженні за допомогою ПЛР крові показали аномально часто виявлення мікоплазми пневмонії, хламідії пневмонії та вірусу герпесу 6 типу у дітей

із РАС порівняно зі здоровими людьми [62]. Sakamoto A. та співавт. у спеціально спланованому дослідженні було виявлено, що вроджена CMV-інфекція з ураженням ЦНС у дітей з РАС зустрічається, ймовірно, частіше (7,4%), ніж у загальній популяції (0,31% випадків) ( $p=0,004$ ). CMV ідентифікували за допомогою real-time ПЛР сухих зразків крові новонародженого та зразків пуповинної крові, отриманих відразу після пологів [76]. Valayi S. та співавт. у контрольованому клінічному дослідженні продемонстрували, що специфічні IgM до EBV у сироватці крові дітей з РАС зустрічаються ймовірно частіше, ніж у здорових осіб ( $P<0,05$ ) [83]. Juonouchi H. та співавт. у спеціально спланованому дослідженні показали зв'язок РАС з первинним дефіцитом специфічних антиполісахаридних антитіл, що може пояснити відому схильність до розвитку хронічної стрептококової інфекції у таких дітей [40]. Hughes H.K., Ashwood P. у контрольованому клінічному дослідженні встановили, що сіркопозитивність до *Candida albicans* у дітей з РАС зустрічається у 36,5% випадків, тоді як у здорових дітей – лише у 14,3% випадків ( $OR=3,45$ ; 95% CI = 1,0409-11,4650;  $p = 0,041$ ). Було показано асоціацію сіркопозитивності до кандиди з клінічними проявами гастроінтестинальної дисфункції у дітей з РАС [36]. Nayeri T. та співавт. провели мета-аналіз рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, в якому продемонстрували асоціацію РАС з токсоплазмозом, а також те, що наявність токсоплазмозової інфекції збільшує ризик розвитку РАС у дитини у 1,93 рази порівняно з неінфікованими особами (95% CI = 1,01– 3,66) [61]. Kuhn M. та співавт. повідомили про серію клінічних випадків поєднання хронічного активного бореліозу та РАС у дітей та суттєве зменшення проявів РАС внаслідок тривалої терапії ампіциліном та азитроміцином з приводу бореліозу [42].

Автоімунний синдром при РАС. Особливу роль у патогенезі енцефалопатії у дітей з РАС відводять автоімунним механізмам, які, як вважають, розвиваються внаслідок порушення імунних реакцій щодо підтримки толерантності до антигенів власного орга-

нізму в умовах імунної дисфункції [85]. Такі уявлення ґрунтуються на низці наукових доказів.

По-перше, результати низки контрольованих клінічних досліджень вказують на аномальне виявлення у пацієнтів з РАС автоантитіл до нейронів ЦНС, валідованих як маркери автоімунних енцефалітів, які не спостерігаються у здорових дітей. Rout U.K. та співавт. (2012) виявили автоантитіла до автоантигену головного GAD65 (GADA) серед дітей з аутизмом у 15% випадків, аутистичним спектром – у 27% випадків та у жодній здоровій дитини групи контролю. Ці автоантитіла є визначним лабораторним маркером автоімунного анти-GAD65 лімбічного енцефаліту, що призводить до розвитку ряду тяжких порушень психіки у дітей та дорослих [72]. Frye R.E. та співавт. (2013) ідентифікували автоантитіла до рецепторів фолієвої кислоти нейронів головного мозку у дітей з РАС, що вказує на гетерогенність проявів антимозкового автоімунітету у таких випадках [24]. Cabanlit M. та співавт. (2007) встановили асоціацію РАС та наявність автоантитіл до нейронів гіпоталамуса та таламуса головного мозку [11].

По-друге, в експериментальних моделях продемонстровано клінічну значущість антимозкових автоантитіл при РАС, оскільки перенесення сироватки крові від дітей з РАС в організм випробуваних тварин призводило до розвитку в останніх розладів поведінки, подібних до РАС. Так, Gonzalez-Gronow M. та співавт. продемонстрували, що каталітичні антитіла IgG та IgA, виділені з крові пацієнтів з РАС, порушують процеси гіпокампульної нейропластичності у щурів. Також авторами показана здатність IgA до основного білку мієліну діяти в якості серинові протеази, розщеплюючи вказаний людський автоантиген *in vitro*. Як відзначають Gesundheit B. та співавт., в експериментальних дослідженнях продемонстровано, що після введення автоантитіл, отриманих із сироватки крові дітей з РАС, у макак-резус розвиваються специфічні поведінкові порушення, що дуже нагадують РАС у людей.

По-третє, показані чотири основні шляхи міграції антимозкових автоантитіл із

сироватки крові в тканини ЦНС, що включають трансольфакторний шлях, а також проникнення через хоріоїдальні сплетення шлуночків головного мозку, пошкоджені тісні сполуки між клітинами в гематоенцефалічному бар'єрі та ендотелій церебральних судин шляхом Fc-залежного транспорту (рис. 3).

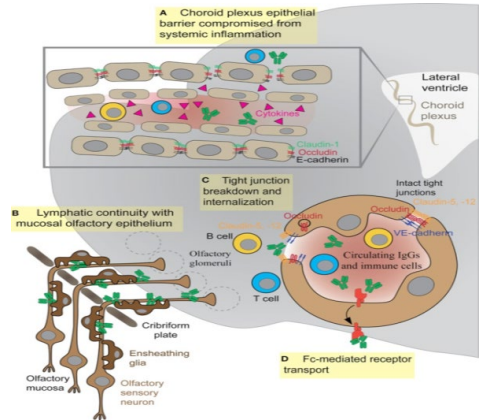


Рис. 3. Принципова схема міграції в ЦНС антимозкових автоантитіл із сироватки крові у дітей з РАС (no Platt M.P. та співавт.)

По-четверте, в даний час відкрито молекулярні механізми пошкодження тканини ЦНС антимозковими автоантитілами, що відзначаються у дітей з РАС. Зокрема, описані як специфічні стимуляційні та гальмівні впливи автоантитіл на рецептори до нейромедіаторів на поверхні нейронів, що зумовлює клінічно значущий функціональний дисбаланс у процесах нейротрансмісії, так і імунні реакції антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності за участю природних кілерів та макрофагів. Зокрема, клітинна імунна реакція призводить до апоптотичної та/або некротичної загибелі атакованих нейронів з подальшим руйнуванням нейрональних мереж ЦНС та формуванням аберантних міжнейронних зв'язків у зонах ураження. Ці автоімунні антицеребральні реакції в кінцевому підсумку призводять до розвитку специфічної енцефалопатії, для якої характерні дезінтегративні процеси психічної діяльності, що клінічно виявляються у вигляді симптомів РАС (рис. 4).

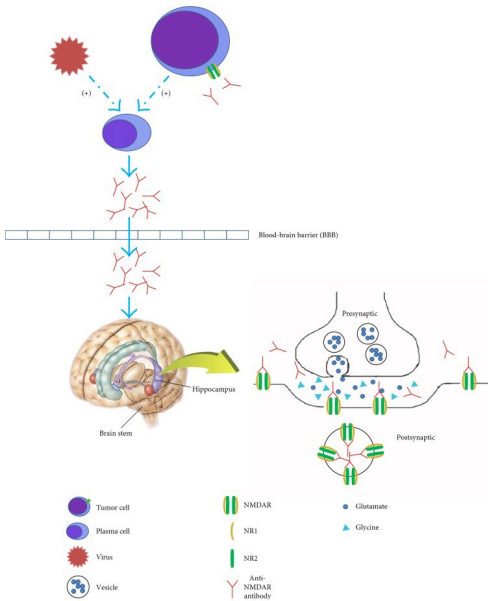


Рис. 4. Принципова схема пошкодження ЦНС при аутоімунному анти-NMDA-рецепторному лімбічному енцефаліті у людей (по Liu C. V. та співавт.)

По-п'яте, існує низка описаних випадків розвитку клінічних проявів PAC після початку верифікованого аутоімунного лімбічного енцефаліту у дітей та досягнення клінічного покращення при лікуванні аутоімунної хвороби ЦНС. Так, González-Toro M. C. та співавт. у 2013 році повідомили про два випадки аутоімунного анти-NMDA лімбічного енцефаліту у дітей, клінічні прояви якого відповідали симптомам PAC [30]. Kiani R. та співавт. через два роки також доповіли про аутистичний регрес психічної діяльності при розвитку аутоімунного анти-NMDA лімбічного енцефаліту у дитини [41]. Menon D.U. та співавт. описали підгострий аутоімунний енцефаліт, зумовлений аутоантитілами до 3-ї субодиниці N-ацетилхолінових рецепторів нейронів ЦНС, у дитини з клінічною картиною PAC. У всіх випадках, принаймні, часткове відновлення психічного статусу відбувалося після призначення специфічної протиревматичної терапії.

По-шосте, результати систематичного огляду та мета-аналізу рандомізованих

контрольованих клінічних досліджень, проведеного Wu S. та співавт., вказують, що факт позитивного сімейного анамнезу аутоімунних хвороб асоційований з достовірним зростанням ризику виникнення випадків PAC у дітей в сім'ї.

І, нарешті, по-сьоме, при PAC продемонстрували клінічну ефективність кілька препаратів з протизапальною та імуномодулюючою терапевтичною дією, механізми позитивного впливу яких пов'язують саме з інгібуванням антинейронального аутоімунітету та пов'язаного з цим інтрацеребрального запалення, що лежить в основі енцефалопатії у дітей з PAC [71].

Крім антинейронального, при PAC описаний і антимиєліновий аутоімунітет. Так, Vojdani A. та співавт. показали, що у дітей з PAC пептиди Chlamydia pneumoniae, M-протеїн стрептококів і бутирофілін молока викликають продукцію неповноцінних специфічних антитіл з перехресною реактивністю, здатних розпізнавати не тільки мікробні та харчові антигени, але й деякі молекули нервової тканини, зокрема – основний білок мієліну, мієлін-асоційований глікопротеїн, мієліновий олігодендроцитарний протеїн, білки нейрофіламентів та тубуліна.

Окремим субтипом PAC за аутоімунним механізмом виникнення церебрального ураження є так званий материнсько-фетальний імунний конфлікт, у зв'язку з яким головний мозок плода ушкоджується антенатально алогенними антицеребральними аутоантитілами матері, які мігрують в організм дитини через фетоплацентарний бар'єр.

Алергічний синдром при PAC. Велике популяційне клінічне дослідження за участю 199520 дітей, проведене Xu G. і співавт. (2019), показало, що харчова алергія, респіраторна алергія та шкірна алергія зустрічались у дітей з PAC у 11,25%, 18,73% та 16,81% випадків відповідно, тоді як у психічно здорових дітей такі розлади реєструвались рідше (4,25%, 12,08% та 9,84% відповідно). Відношення шансів у дітей з PAC з різних видів алергії було таким: харчової алергії – OR = 2,29; 95% CI95% = 1,87-2,81, респіраторної

алергії – OR = 1,28; 95% CI95% = 1,10-1,50 та шкірної алергії – OR = 1,50; 95% CI95% = 1,28-1,77 [97].

Theoharides T.C. та співавт. провели систематичний огляд експериментальних та клінічних досліджень, присвячених вивченню зв'язку між atopічними алергічними реакціями та PAC у дітей, запропонувавши наукову концепцію, яка пояснює механізми залучення алергії до патогенезу енцефалопатії при PAC. В даний час встановлено, що тучні клітини перебувають у гіперактивованому стані у дітей з PAC через наявність коморбідної atopії. Активовані мастоцити виявлені у периваскулярних просторах таламуса та гіпоталамуса головного мозку пацієнтів з PAC. Ці клітини шляхом виділення гістаміну і секреції ряду прозапальних цитокінів (ІЛ-1бета, ІЛ-6, ІЛ-17, ФНП-альфа) підвищують проникність гематоенцефалічного бар'єру і викликають інтрацеребральне запалення з переважною активацією Th17, що порушує формування енцефалопатії з клінічною картиною PAC (рис. 5).

Імунозапальний синдром при PAC. Докази розвитку персистуючої системної запальної реакції, пов'язаної з імунною дисрегуляцією, у дітей з PAC ґрунтуються на результатах 2 мета-аналізів рандомізованих контрольованих клінічних досліджень. Зокрема, дані першого систематичного огляду та мета-аналізу рандомізованих контрольованих клінічних досліджень показують підвищення сироваткової концентрації прозапальних медіаторів інтерлейкіну-1бета (ІЛ-1бета) ( $p < 0,001$ ), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) ( $p = 0,03$ ), інтерлейкіну-8 ( $p = 0,04$ ), інтерферону-гамма (ІФН-гамма) ( $p = 0,02$ ), еотаксину ( $p = 0,01$ ) та моноцитарного хемотаксичного фактора 1 ( $p < 0,05$ ) та зниження вмісту протизапального цитокіну трансформуючого фактору росту бета 1 ( $p < 0,001$ ) у дітей з PAC

Отже, для дітей з PAC характерний алергічний синдром, проте досі залишається нез'ясованим реальний внесок таких імунозалежних розладів у патогенез енцефалопатії при PAC. Необхідне вивчення зв'язків між алергічним синдромом та імунною дисфункцією, що відзначається у дітей з PAC, щоб краще зрозуміти походження алергії у таких випадках та розробити ефективні методи оцінки тяжкості стану хворого, прогнозування подальшого перебігу хвороби, лікування та профілактики розвитку енцефалопатії при PAC.

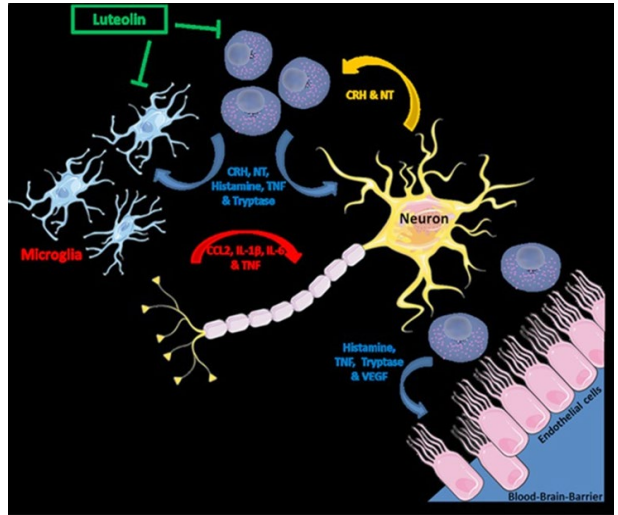


Рис. 5. Принципова схема залучення atopічного алергічного механізму до патогенезу енцефалопатії при PAC у дітей (за Theoharides T.C. та співавт.)

( $n=743$ ) порівняно зі здоровими пацієнтами ( $n=592$ ) [54]. Результати мета-аналізу рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, підготовлених Saghazadeh A. та співавт. (2019), який охоплює 38 досліджень за участю 2487 дітей, показують достовірне підвищення сироваткових концентрацій фактора некрозу пухлини альфа (ФНП-альфа), ІФН-гамма, ІЛ-1бета та ІЛ-6 у дітей з PAC порівняно зі здоровими особами [75]. Juonouchi H. та співавт. у спеціально спланованому клінічному дослідженні показали, що підвищення сироваткових концентрацій прозапальних цитокінів моноцитарного походження, включаючи ФНП-альфа та ІЛ-6, асоційовано з різким погіршенням психічного стану дитини з PAC, що пояснюється як добре відомим нейротоксичним впливом



сироваткових прозапальних молекул гематоенцефалічного бар'єру, і пов'язаної з цим індукцією низькопродуктивного інтрацеребрального запалення з дисфункцією нейрональних мереж ЦНС. Автори запропонували виділити імунозапальний механізм як окрему ланку патогенезу енцефалопатії при РАС, а також окрему субгрупу дітей з РАС, у яких переважає саме імунозапальний шлях церебрального пошкодження.

Імунозалежні лікувальні підходи при РАС. РАС зараз вважається невиліковним станом через відсутність належних доказів ефективності лікарських засобів при цій патології. Враховуючи наведені вище дані, досі неодноразово робилися спроби терапевтичних втручань у біохімічні та пов'язані з цим імунозалежні механізми формування енцефалопатії у дітей з РАС для нормалізації психічного статусу пацієнтів.

Систематичний огляд, присвячений аналізу контрольованих досліджень з обмежувальної дієти при аутизмі, рекомендує застосовувати елімінаційну безглютенову та безказеїнову дієту тільки при лабораторно підтвердженій целіакії та алергії на казеїн коров'ячого молока з метою покращення роботи кишечника та оптимізації загального нутритивного статусу дитини. Проте не було продемонстровано прямого ефекту дієти на стан психіки в дітей із РАС [53].

Систематичний огляд результатів 8-ми контрольованих клінічних досліджень щодо застосування пре/пробіотиків у дітей з РАС, проведений Ng Q. X. та співавт. у 2019 році, показує невелике поліпшення з боку деяких симптомів РАС при ізольованому застосуванні пре/пробіотиків і більш істотну позитивну динаміку з боку психіатричних проявів при комбінації пре/пробіотичної терапії та елімінаційної безглютенової/безказеїнової дієти, однак накопичених досі даних недостатньо для рутинного застосування зазначених лікувальних стратегій у дітей з РАС.

Результати першого відкритого клінічного дослідження, проведеного Kang D. W. та співавт. у 2017 році продемонстрували не лише зменшення проявів гастроінтестинальної дисфункції (проносів, запорів, здут-

тя, болів у животі), а й симптомів РАС у дітей, які отримали кишковий мікробний трансфер після двотижневого курсу антибіотикотерапії, що обґрунтовує проведення подальших досліджень у цьому напрямку.

У 2018 році Li Y.J. та співавт. провели систематичний огляд результатів рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, присвячених корекції мікронутритивних порушень, що спостерігаються у дітей з РАС. Результати 7 таких досліджень вказують на те, що суплементация препаратами вітаміну B6 неефективна в корекції розладів психічного статусу у дітей з аутизмом. Дані двох інших досліджень показали, що застосування метильних форм вітаміну B12 призводить до деякого поліпшення показників психічного статусу у дітей з РАС. Результати трьох досліджень із застосування препаратів вітаміну D3 свідчать про недостатню ефективність цього підходу до корекції психічних розладів у дітей з РАС. Дані ще одного дослідження показали користь від призначення фолієвої кислоти при РАС у дітей [47]. Отримані дані вказують, що ефективність суплементации для корекції порушень біохімічного статусу при ГДФЦ у дітей з РАС є недостатньо доведеною лікувальною стратегією для рутинного застосування в клінічній практиці з метою покращення психічних функцій, хоча й не спростовують необхідність подальших досліджень у цьому напрямку.

Як відзначають Marchezan J. та співавт. (2018) у систематичному огляді, присвяченому аналізу обмеженої доказової бази клінічних досліджень протизапальних засобів при РАС, всі апробовані дотепер препарати можна розділити на дві основні групи: (а) засоби з первинною протизапальною та імунотулюючою дією, куди відносяться сульфорафан, целекоксид, леналідомід, пентоксифілін, спіронолактон, лютеолін флавоноїдів, кортикостероїди, пероральний та внутрішньовенний імуноглобулін, клітинна терапія, діалізований екстракт лімфоцитів крові, міноциклін і піоглітазон, та (б) інші препарати, що призначаються за неімунологічними показаннями, проте надають додаткові імунотулюючі властивості, не пов'я-

зані з основним механізмом дії, зокрема – респеридон, вітамін D, омега3-поліненасичені жирні кислоти, гінкго білоба, L-карнозин, N-ацетилцистеїн кишкової мікрофлори [52]. Позитивних результатів окремих клінічних досліджень недостатньо для рутинного застосування протизапальної терапії у дітей з PAC у клінічній практиці, хоча ці дані можуть бути основою для проведення подальших досліджень в окресленому напрямку.

Нещодавно проведено клінічне контрольоване випробування інфліксимабу (монокланального антитіла до ФНП-альфа) у дітей з PAC, асоційованими з ГДФЦ, у яких відзначалася підвищена концентрація сироваткової ФНП-альфа. Показано, що інфліксимаб шляхом нормалізації сироваткової концентрації ФНП-альфа призводить до зменшення вираженості гіперактивності та гіперзбудливості, але не зорового контакту та мови, а також сприяє зменшенню вираженості симптомів PANDAS, кишкової дисфункції та епілептиформної активності на EEG.

В іншому контрольованому клінічному дослідженні показано здатність ритуксимабу (препарату моноклональних антитіл до молекули CD20 В-лімфоцитів) зменшувати прояви PAC за всіма показниками шкали ABC у дітей з ГДФЦ, у яких відзначаються серологічні, нейровізуалізаційні та нейрофізіологічні ознаки аутоімунного лімбічного енцефаліту.

Результати проведених клінічних досліджень в галузі імуноглобулінотерапії PAC зараз узагальнені в даних систематичного огляду та мета-аналізу клінічних досліджень, підготовлених Rossignol D. A., Frye R. E. та співавт. 2021 року. Проаналізовано 27 відповідних досліджень, з них – 4 проспективні контрольовані (одне подвійне сліпе плацебо контрольоване), 6 – проспективні неконтрольовані, 2 ретроспективні контрольовані та 15 ретроспективні неконтрольовані). Загальний клінічний результат апробації препаратів нормального внутрішньовенного імуноглобуліну людини за даними цього мета-аналізу полягає в поліпшенні з боку спілкування, гіперзбудливості, гіперактивності, пізнання, уваги, соціальної

взаємодії, зорового контакту, ехололії, мови, реакції на команди, сонливості, зниженої активності, а деяких випадках – й у повному усуненні симптомів PAC [71]. В даний час внутрішньовенна імуноглобулінотерапія – лікувальна стратегія з найбільшою доказовою базою ефективності серед інших розглянутих терапевтичних підходів при PAC, яка опосередковано вказує на пріоритетність імунозалежних механізмів патогенезу енцефалопатії у дітей з PAC.

Пріоритетні напрямки подальших досліджень. Накопичена доказова база свідчить про те, що імунна дисфункція та пов'язані з цим імунозалежні механізми церебрального ушкодження, поза сумнівом, є важливими компонентами шляхів формування енцефалопатії у дітей з PAC, асоційованими з ГДФЦ. Наступні клінічні дослідження мають бути зосереджені на уточненні та розширенні сучасних уявлень про залучення імунної системи до патогенезу PAC у людей. Зокрема, не вистачає систематизації накопичених даних та формулювання єдиної наукової концепції сценарію патологічних подій, починаючи з наявності патогенних поліморфних замін нуклеотидів у генах енізимів циклу фолієвої кислоти та закінчуючи клінічними проявами PAC у дитини. Подібні систематизація та узагальнення не лише надади б струнку систему теоретичних знань щодо імунозалежних механізмів патогенезу енцефалопатії при PAC, асоційованих з ГДФЦ для фундаментальної науки, але й допомогли б створити дієвий діагностичний алгоритм медичної допомоги для клінічної практики. Необхідно також проводити подальші клінічні дослідження з апробації імунотропного лікування у пацієнтів з PAC, асоційованими з ГДФЦ, зважаючи на обнадійливі результати попередніх випробувань у даному напрямку. Результати недавніх генетичних, біохімічних, імунологічних, імунобіохімічних, нейроімунологічних досліджень вказують на нові потенційно корисні точки застосування дії імунотерапевтичних втручань для лікування енцефалопатії у дітей з PAC. Є підстави вважати, що успішна апробація таких лікувальних стратегій дозволить здійс-

---

нити прорив у лікуванні PAC, асоційованих з ГДФЦ, у дітей, що забезпечить не тільки одужання від важкого і зараз некурабельного

нейропсихіатричного розладу, а й сприятиме зупинці масштабної загрозової епідемії аутизму у всьому світі.

---

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. *Pu D, Shen Y, Wu J.* Association between MTHFR gene polymorphisms and the risk of autism spectrum disorders: a meta-analysis // *Autism Res.* – 2013. – Vol. 6(5). – P. 384–392.
2. *Mohammad N.S., Shruti P.S., Bharathi V. et al.* Clinical utility of folate pathway genetic polymorphisms in the diagnosis of autism spectrum disorders // *Psychiatr. Genet.* – 2016. – Vol. 26(6). – P. 281–286.
3. *Rai V.* Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T polymorphism with autism: evidence of genetic susceptibility // *Metab. Brain Dis.* – 2016. – Vol. 31(4). – P. 727–735.
4. *Sadeghiyeh T., Dastgheib S.A., Mirzaee-Khoramabadi K. et al.* Association of MTHFR 677C>T and 1298A>C polymorphisms with susceptibility to autism: A systematic review and meta-analysis // *Asian J Psychiatr.* – 2019. – Vol. 46. – P. 54–61.
5. *Li Y., Qiu S., Shi J. et al.* Association between MTHFR C677T/A1298C and susceptibility to autism spectrum disorders: a meta-analysis // *BMC Pediatr.* 2020. – Vol. 20(1). – P. 449.
6. *Haghiri R., Mashayekhi F., Bidabadi E., Salehi Z.* Analysis of methionine synthase (rs1805087) gene polymorphism in autism patients in Northern Iran // *Acta Neurobiol. Exp. (Wars).* – 2016. – Vol. 76(4). – P. 318–323.
7. *Frustaci A., Neri M., Cesario A. et al.* Oxidative stress-related biomarkers in autism: systematic review and meta-analyses // *Free Radic. Biol. Med.* – 2012. – Vol. 52(10). – P. 2128–2141.
8. *Chen L., Shi X.J., Liu H. et al.* Oxidative stress marker aberrations in children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of 87 studies (N = 9109) // *Transl. Psychiatry.* – 2021. – Vol. 11(1). – P. 15.
9. *Yonk L.J., Warren R.P., Burger R.A. et al.* CD4+ helper T cell depression in autism // *Immunol. Lett.* – 1990. – Vol. 25. – P. 341–345.
10. *Warren R.P., Burger R.A., Odell D. et al.* Decreased plasma concentrations of the C4B complement protein in autism // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 1994. – Vol. 148(2). – P. 180–183.
11. *Warren R.P., Margaretten N.C., Foster A.* Reduced natural killer cell activity in autism // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psycho1.* – 1987. – Vol. 26. – P. 333–335.
12. *Warren R.P., Odell J.D., Warren W.L. et al.* Brief report: immunoglobulin A deficiency in a subset of autistic subjects // *J. Autism. Dev. Disord.* – 1997. – Vol. 27(2). – P. 187–192.
13. *Russo A.J., Krigsman A., Jepson B., Wakefield A.* Low serum myeloperoxidase in autistic children with gastrointestinal disease // *Clinical and Experimental Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 2. – P. 85–94.
14. *Salehi Sadaghiani M., Aghamohammadi A., Ashrafi M.R. et al.* Autism in a child with common variable immunodeficiency // *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* – 2013. – Vol. 12(3). – P. 287–289.
15. *Gazit Y., Mory A., Etzioni A. et al.* Leukocyte adhesion deficiency type II: long-term follow-up and review of the literature // *J. Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 30(2). – P. 308–313.
16. *Vinck A., Verhagen M.M., Gerven Mv.* Cognitive and speech-language performance in children with ataxia telangiectasia // *Dev. Neurorehabil.* – 2011. – Vol. 14(5). – P. 315–322.
17. *Shin S., Yu N., Choi J.R. et al.* Routine chromosomal microarray analysis is necessary in Korean patients with unexplained developmental delay/mental retardation/autism spectrum disorder // *Ann. Lab. Med.* – 2015. – Vol. 35(5). – P. 510–518.
18. *Liao P., Soong T.W.* CaV1.2 channelopathies: from arrhythmias to autism, bipolar disorder, and immunodeficiency // *Pflugers Arch.* – 2010. – Vol. 460(2). – P. 353–359.
19. *Grimbacher B., Dutra A.S., Holland S.M. et al.* Anaphoid marker chromosome in a patient with hyper-IgE syndrome, autism, and mild mental retardation // *Genet. Med.* – 1999. – Vol. 1(5). – P. 213–218.
20. *Isung J., Williams K., Isomura K. et al.* Association of Primary Humoral Immunodeficiencies With Psychiatric Disorders and Suicidal Behavior and the Role of Autoimmune Diseases // *JAMA Psychiatry.* – 2020. – Vol. 77(11). – P. 1147–1154.

21. Mead J., Ashwood P. Evidence supporting an altered immune response in ASD // *Immunol. Lett.* – 2015. – Vol. 163(1). – P. 49–55.
22. Noriega D.B., Savelkoul H.F. Immune dysregulation in autism spectrum disorder // *Eur. J. Pediatr.* – 2014. – Vol. 173(1). – P. 33–43.
23. Hughes H.K., Ko E.M., Rose D., Ashwood P. Immune Dysfunction and Autoimmunity as Pathological Mechanisms in Autism Spectrum Disorders // *Front Cell Neurosci.* – 2018. – Vol. 12. – P. 405.
24. Van der Weyden M.B., Hayman R.J. et al. Folate-deficient human lymphoblasts: changes in deoxynucleotide metabolism and thymidylate cycle activities // *Eur. J. Haematol.* – 1991. – Vol. 47(2). – P. 109–114.
25. Partearroyo T., Úbeda N., Montero A. Vitamin B(12) and folic acid imbalance modifies NK cytotoxicity, lymphocytes B and lymphoproliferation in aged rats // *Nutrients.* – 2013. – Vol. 5(12). – P. 4836–4848.
26. Courtemanche C., Elson-Schwab I., Mashiyama S.T. Folate deficiency inhibits the proliferation of primary human CD8+ T lymphocytes in vitro // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 173(5). – P. 3186–3192.
27. Abe I., Shirato K., Hashizume Y. Folate-deficiency induced cell-specific changes in the distribution of lymphocytes and granulocytes in rats // *Environ Health Prev. Med.* – 2013. – Vol. 18(1). – P. 78–84.
28. Troen A.M., Mitchell B., Sorensen B. Unmetabolized folic acid in plasma is associated with reduced natural killer cell cytotoxicity among postmenopausal women // *J. Nutr.* – 2006. – Vol. 136(1). – P. 189–194.
29. Bhatnagar N., Wechalekar A., McNamara C. Pancytopenia due to severe folate deficiency // *Intern. Med. J.* – 2012. – Vol. 42(9). – P. 1063–1064.
30. Binstock T. Intra-monocyte pathogens delineate autism subgroups // *Med. Hypotheses.* – 2001. – Vol. 56(4). – P. 523–531.
31. Nicolson G.L., Gan R., Nicolson N.L., Haier J. Evidence for *Mycoplasma* spp., *Chlamydia pneumoniae*, and human herpes virus-6 coinfections in the blood of patients with autistic spectrum disorders // *J. Neurosci Res.* – 2007. – Vol. 85(5). – P. 1143–1148.
32. Sakamoto A., Moriuchi H., Matsuzaki J. et al. Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in children with autism spectrum disorder but no other major neurologic deficit // *Brain. Dev.* – 2015. – Vol. 37(2). – P. 200–205.
33. Valayi S., Eftekharian M.M., Taheri M., Alikhani M.Y. Evaluation of antibodies to cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in patients with autism spectrum disorder // *Hum. Antibodies.* – 2017. – Vol. 26(3). – P. 165–169.
34. Jyonouchi H., Geng L., Streck D.L., Toruner G.A. Immunological characterization and transcription profiling of peripheral blood (PB) monocytes in children with autism spectrum disorders (ASD) and specific polysaccharide antibody deficiency (SPAD): case study // *J. Neuroinflammation.* – 2012. – Vol. 9. – P. 4.
35. Hughes H.K., Ashwood P. Anti-*Candida albicans* IgG Antibodies in Children With Autism Spectrum Disorders // *Front. Psychiatry.* – 2018. – Vol. 26(9). – P. 627. doi: 10.3389/fpsy.2018.00627.
36. Nayeri T., Sarvi S., Moosazadeh M. et al. Relationship between toxoplasmosis and autism: A systematic review and meta-analysis // *Microb. Pathog.* – 2020 – Vol. 147. – P. 104434.
37. Kuhn M., Grave S., Bransfield R., Harris S. Long term antibiotic therapy may be an effective treatment for children co-morbid with Lyme disease and autism spectrum disorder // *Med Hypotheses.* – 2012. – Vol. 78(5). – P. 606–615. doi: 10.1016/j.mehy.2012.01.037.
38. Rout U.K., Mungan N.K., Dhossche D.M. Presence of GAD65 autoantibodies in the serum of children with autism or ADHD // *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry.* – 2012. – Vol. 21(3). – P. 141–147.
39. Frye R.E., Sequeira J.M., Quadros E.V. et al. Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorder // *Mol. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 18(3). – P. 369–381.
40. Cabanlit M., Wills S., Goines P. et al. Brain-specific autoantibodies in the plasma of subjects with autistic spectrum disorder // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2007. – Vol. 107. – P. 92–103.
41. Gonzalez-Gronow M., Cuchacovich M., Francos R. et al. Catalytic autoantibodies against myelin basic protein (MBP) isolated from serum of autistic children impair in vitro models of synaptic plasticity in rat hippocampus // *J. Neuroimmunol.* – 2015. – Vol. 287. – P. 1–8.
42. Gesundheit B., Rosenzweig J.P., Naor D. et al. Immunological and autoimmune considerations of Autism Spectrum Disorders // *J. Autoimmun.* – 2013. – Vol. 44. – P. 1–7.

- 
43. *Platt M.P., Agalliu D., Cutforth T. et al.* Hello from the Other Side: How Autoantibodies Circumvent the Blood-Brain Barrier in Autoimmune Encephalitis // *Front Immunol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 442.
  44. *Liu C.V., Zhu J., Zheng X.J. et al.* Anti-N-Methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis: A Severe, Potentially Reversible Autoimmune Encephalitis // *Mediators Inflamm.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 6361479.
  45. *González-Toro M.C., Jadraque-Rodríguez R., Sempere-Pérez Á. et al.* Anti-NMDA receptor encephalitis: two paediatric cases // *Rev. Neurol.* – 2013. – Vol. 57(11). – P. 504–508.
  46. *Kiani R., Lawden M., Eames P. et al.* Anti-NMDA-receptor encephalitis presenting with catatonia and neuroleptic malignant syndrome in patients with intellectual disability and autism // *BJPsych. Bull.* – 2015. – Vol. 39(1). – P. 32–35.
  47. *Menon D.U., Garg A., Chedrawi A.K. et al.* Subacute encephalitis in a child seropositive for alpha-3 subunit of neuronal nicotinic acetylcholine receptors antibody // *J. Pediatr. Neurol.* – 2014. – Vol. 12. – P. 161–166.
  48. *Wu S., Ding Y., Wu F. et al.* Family history of autoimmune diseases is associated with an increased risk of autism in children: A systematic review and meta-analysis // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2015. – Vol. 55. – P. 322–332.
  49. *Vojdani A., Mumper E., Granpeesheh D. et al.* Low natural killer cell cytotoxic activity in autism: the role of glutathione, IL-2 and IL-15 // *J Neuroimmunol.* – 2008. – Vol. 205(1-2). – P. 148–154.
  50. *Ramirez-Celis A., Becker M., Nuño M., Schauer J., Aghaeepour N., Van de Water J.* Risk assessment analysis for maternal autoantibody-related autism (MAR-ASD): a subtype of autism // *Mol. Psychiatry.* – 2021. – Vol. 26(5). – P. 1551–1560.
  51. *Xu M., Xu X., Li J., Li F.* Association Between Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Front. Psychiatry.* – 2019. – Vol. 10. – P. 473.
  52. *Theoharides T.C., Tsilioni I., Patel A.B., Doyle R.* Atopic diseases and inflammation of the brain in the pathogenesis of autism spectrum disorders // *Transl. Psychiatry.* – 2016. – Vol. 6(6). – e844.
  53. *Masi A., Quintana D.S., Glozier N. et al.* Cytokine aberrations in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis // *Mol. Psychiatry.* – 2015. – Vol.20(4). – P. 440–446.
  54. *Saghazadeh A., Ataieina B., Keynejad K.* A meta-analysis of pro-inflammatory cytokines in autism spectrum disorders: Effects of age, gender, and latitude // *J. Psychiatr. Res.* – 2019. – Vol. 115. – P. 90–102.
  55. *Jyonouchi H., Geng L., Davidow A.L.* Cytokine profiles by peripheral blood monocytes are associated with changes in behavioral symptoms following immune insults in a subset of ASD subjects: An inflammatory subtype? // *J. Neuroinflamm.* – 2014. – Vol. 11. – P. 187.
  56. *Mari-Bauset S., Zazpe I., Mari-Sanchis A. et al.* Evidence of the gluten-free and casein-free diet in autism spectrum disorders: a systematic review // *J. Child. Neurol.* – 2014. – Vol. 29(12). – P. 1718–1727.
  57. *Ng Q.X., Loke W., Venkatanarayanan N. et al.* A Systematic Review of the Role of Prebiotics and Probiotics in Autism Spectrum Disorders // *Medicina (Kaunas).* – 2019. – Vol. 55(5). – P. 129.
  58. *Kang D.W., Adams J.B., Gregory A.C. et al.* Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study // *Microbiome.* – 2017. – Vol. 5(1). – P. 10.
  59. *Li Y.J., Li Y.M., Xiang D.X. et al.* Supplement intervention associated with nutritional deficiencies in autism spectrum disorders: a systematic review // *Eur. J. Nutr.* – 2018. – Vol. 57(7). – P. 2571–2582.
  60. *Marchezan J., Geyer E., Winkler A. et al.* Immunological Dysfunction in Autism Spectrum Disorder: A Potential Target for Therapy // *Neuroimmunomodulation.* – 2018. – Vol. 25(5-6). – P. 300–319.
  61. *Maltsev D., Natrus L.* The effectiveness of infliximab in autism spectrum disorders associated with folate cycle genetic deficiency. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychologythis*, 2020, 11(3), p. 583–594.
  62. *Maltsev D.* Efficacy of rituximab in autism spectrum disorders associated with genetic folate cycle deficiency with signs of anti-neuronal autoimmunity. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychologythis*, 2021, 12(3), стр. 472–486.
  63. *Rossignol D.A., Frye R.E.* A review of research trends in physiological abnormalities in autism spectrum disorders: immune dysregulation, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and environmental toxicant exposures // *Mol. Psychiatry.* – 2012. Vol. 17. – P. 389–401.

---

## SUMMARY

### IMMUNOGENETIC ASPECTS OF DISEASE PATHOGENESIS IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS

Maltsev D.<sup>1</sup>, Kolyadenko N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv

<sup>2</sup> Interregional Academy of Personnel Management, Kyiv

The article reviews the latest advances in understanding the immunopathogenesis of autism spectrum disorders and other common neuropsychiatric diseases in children in the light of the modern folate-centric scientific concept of the pathways of cerebral damage in immunopsychiatry. The main biochemical disorders, signs of oxidative stress, manifestations of immunodeficiency and related immune dysregulation, key immune-dependent mechanisms of damage to the nervous system, such as reactivated neurotropic infections, autoimmune reactions to neurons and myelin of the CNS, immunoinflammatory

reactions with hyperproduction of proinflammatory cytokines, that have pronounced neurotoxic effects, are analyzed in detail. The results of the main meta-analyses, systematic reviews, randomized controlled clinical trials testing various strategies for the treatment of autism spectrum disorders, based on the modern folate-centric concept of the immunopathogenesis of the disease, are also presented, in particular – diet therapy, biochemical correction, pre/probiotics and transplantation of the gut microbiome, normal i/v human immunoglobulin in high dose, infliximab and rituximab. At the end of the article, the most promising directions of further scientific research in the field of Neuroimmunology of severe neuropsychiatric syndromes in children are outlined, which can lead to revolutionary changes in the approaches to the diagnosis and treatment of previously incurable mental illnesses of the younger generation.

**Key words:** autoantibodies, proinflammatory cytokines, neurotropic infections, folate cycle deficiency, immunotherapy.

---

## АВТОРСЬКА ДОВІДКА

### • Мальцев Дмитро Валерійович

Кандидат медичних наук, доцент, завідувач лабораторії імунології та молекулярної біології Інституту експериментальної і клінічної медицини НМУ імені О. О. Богомольця МОЗ України.

Адреса: 01601, просп. Перемоги, 34, Київ, Україна

Тел.: (068)100-85-95

E-mail: dmaltsev@ukr.net

### • Maltsev Dmytro

Candidate of Sciences in Medicine, associate professor, head of the laboratory of immunology and molecular biology Experimental and Clinical Medicine Institute at the O.O. Bogomolets National Medical University

Address: 34 Peremohy ave., Kyiv 01601, Ukraine

Tel.: +38 (068) 100-85-95

E-mail: dmaltsev@ukr.net

### • Коляденко Ніна Володимирівна

Доктор медичних наук, доцент, завідувач кафедри медичної психології Інституту медичних і фармацевтичних наук

ПрАТ «ВНЗ «Міжрегіональна Академія управління персоналом»

Адреса: м. Київ, вул. Фрометівська, 2, корп. 4, каб. 7.

Тел.: +38 (066) 361-00-95

E-mail: nina-k@ukr.net

ORCID ID 0000-0003-2099-0163

### • Kolyadenko Nina

PhD, Associate Professor, Head of the Department of Medical Psychology of the Institute of Medical and Pharmaceutical Sciences,

PJSC "Interregional Academy of Personnel Management"

Address: Kyiv, str. Frometivska, 2, building 4, room 7.

Tel.: +38 (066) 361-00-95

E-mail: nina-k@ukr.net

ORCID ID 0000-0003-2099-0163

Стаття надійшла до редакції 04.05.2022 р.

У разі виникнення питань до автора статті, звертайтеся до редакції журналу [info@ujmh.net](mailto:info@ujmh.net)