

Синдром Ретта. Методы поддержки метаболизма

Доктор Эртугрул КИЙКИМ

Университетская больница Церапаша, медицинский факультет Церапаша

Синдром Ретта

- 1966 год — Andreas PETT;
- 2 пациентки — девочки, стереотипные движения рук;
- Потеря функций после периода нормального развития;
- Врожденное метаболическое заболевание?
- «Цереброатрофическая гипераммонемия».

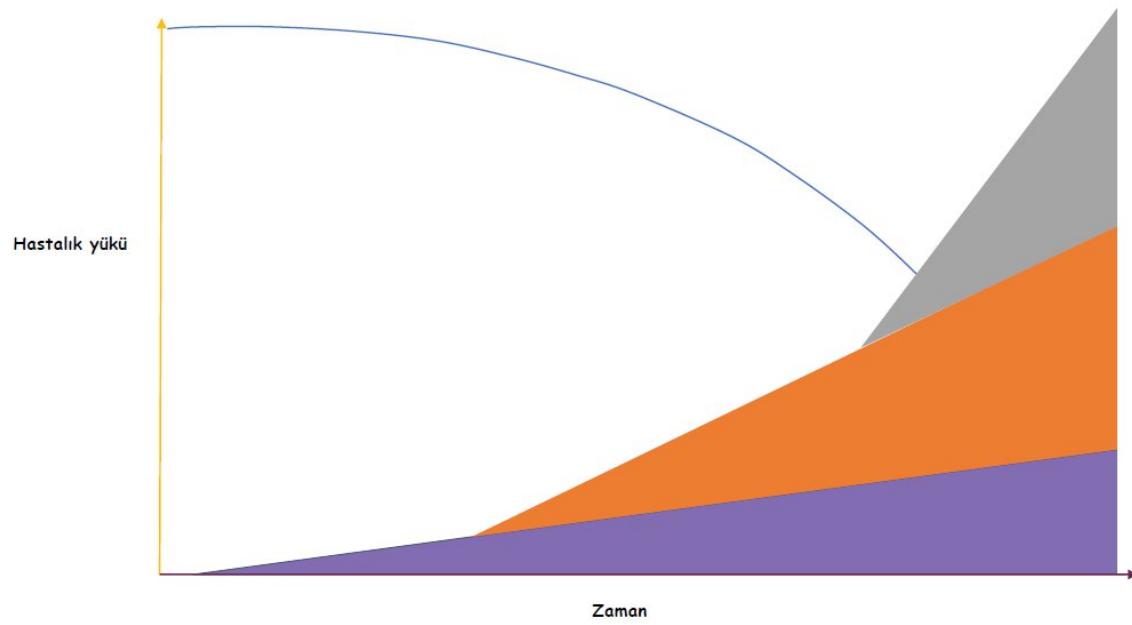
Синдром Ретта (подробности)

- Синдром Ретта связан с X-хромосомой;
- Мутация гена **MECP2**;
- Преимущественно у девочек;
- Является причиной тяжёлых интеллектуальных нарушений у девочек в 10% случаев;
- **MECP2** — метил-CpG-связывающий белок-2 (важен для нормального развития мозга);
- Участвует в регуляции эпигенома;
- Важен для физиологии нейронов;
- Влияет на прочность синапсов;
- Влияет на поведение.

MECP2

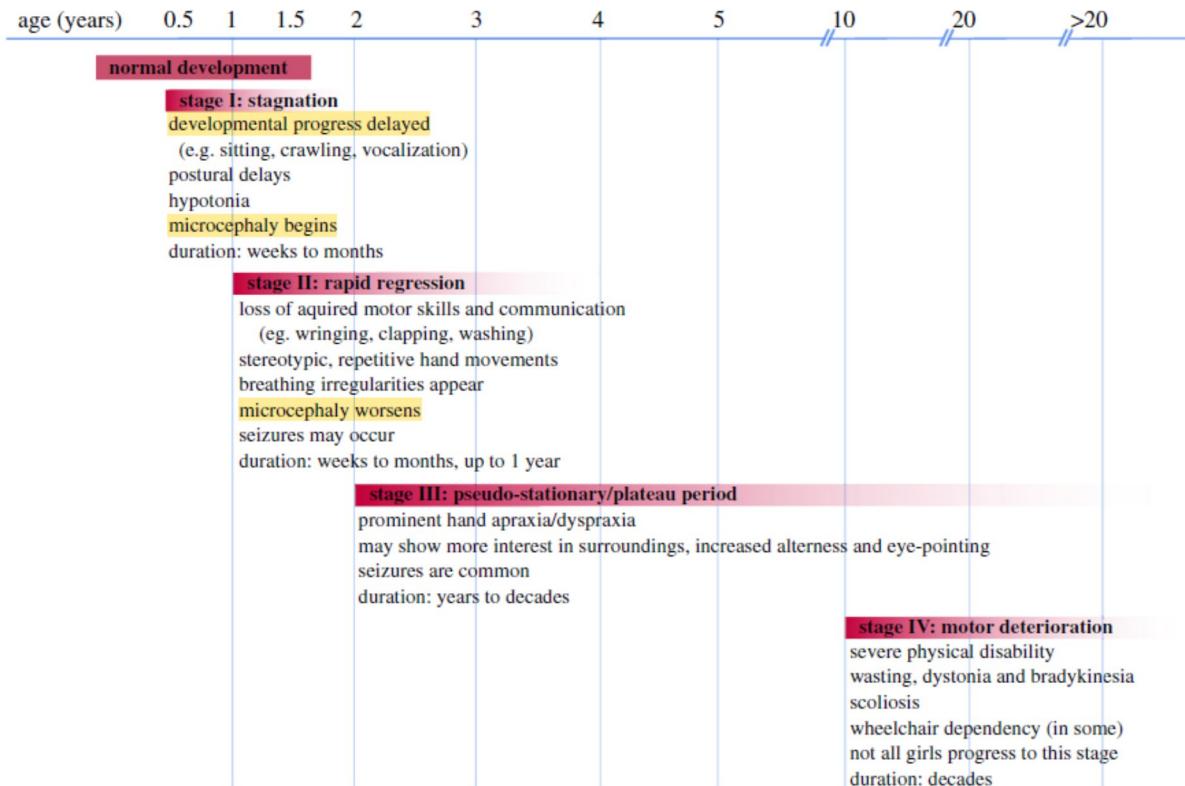
- Экспрессия MECP2 наиболее высока в головном мозге, селезёнке и лёгких;
- Уровень экспрессии ниже в почках, сердце, тонком кишечнике, печени и желудке;
- В центральной нервной системе экспрессия MECP2 низка в пренатальном периоде, но быстро возрастает в период созревания нейронов и формирования синапсов — то есть в первые дни после рождения.

Нагрузка болезни во времени



(График показывает динамику нагрузки болезни с течением времени.)

Этапы развития синдрома Ретта (по возрасту)



Этап 1: Стагнация (задержка развития)

- задержка развития (например, сидения, ползания, вокализации);
- задержка в формировании осанки;
- гипотония (сниженный мышечный тонус);
- начало микроцефалии (уменьшение размеров головы);
- длительность: недели — месяцы.

Этап 2: Быстрое регрессирование (обратное развитие)

- потеря приобретённых моторных навыков и коммуникативных способностей (например, хлопки, мытьё рук);
- стереотипные, повторяющиеся движения рук;
- появление нарушений дыхания;
- усугубление микроцефалии;
- возможны судороги;
- длительность: недели — месяцы, до 1 года.

Этап 3: Псевдостационарный/плато-период

- выраженная апраксия/диспраксия рук (нарушение целенаправленных движений);
- может проявляться повышенный интерес к окружающему миру, повышенная настороженность, «зрительный контакт» (eye-pointing);
- часто возникают судороги;
- длительность: годы — десятилетия.

Этап 4: Ухудшение моторики (деградация)

- тяжёлая физическая инвалидизация;
- истощение, дистония (нарушения мышечного тонуса) и брадикинезия (замедление движений);
- сколиоз;
- зависимость от инвалидной коляски (у некоторых пациентов);
- не все пациенты достигают этого этапа;
- длительность: десятилетия.

Диагностика (Tanı)

Критерии типичного синдрома Ретта (Tipik Rett sendromu tanı kriterleri):

1. Период регресса (потеря приобретённых навыков) с последующим улучшением или стабилизацией состояния.
2. Соответствие всем основным и исключающим критериям.

Основные критерии (Ana kriterler):

- частичная или полная потеря целенаправленного использования рук;
- частичная или полная потеря приобретённых речевых навыков;
- нарушения ходьбы (диспраксия) или неспособность ходить;
- стереотипные движения рук.

Исключающие критерии (Dışlama kriterleri):

- травмы, тяжёлые инфекции или другие прямые причины неврологических нарушений;
- выраженные аномалии психомоторного развития в первые 6 месяцев жизни;
- нарушения дыхания в бодрствующем состоянии, бруксизм (скрежетание зубами), нарушения сна, аномальный мышечный тонус, периферические вазомоторные нарушения, сколиоз/кифоз;
- задержка роста, холодные руки/ноги, неадекватный смех/крики, сниженная реакция на боль, интенсивный зрительный контакт («eye pointing»).

Синдром Ретта и метаболические нарушения (Rett sendromu, metabolik bozukluklar)

- метаболические нарушения;
- гипераммониемия (повышенный уровень аммиака в крови);
- митохондриальная дисфункция;
- нарушения в работе электрон-транспортной цепи;
- окислительный стресс;
- повышенный уровень лактата и пирувата;
- нарушения метаболизма углеводов в головном мозге;
- дислипидемия (нарушения липидного обмена);
- повышенный уровень лептина и адипонектина.

5,6,7,8

Синдром Ретта (Rett sendromu)

- Метаболическое заболевание головного мозга.
- Низкий уровень BDNF/IGF-1.
- Изменения в работе нейромедиаторов (нейротрансмиттеров).
- Воспаление микроглии, повышенный уровень глутамата.
- Нарушение углеводного обмена в головном мозге.
- Оксидативный (окислительный) стресс.
- Нарушения в метаболизме холестерина (в том числе уровень оксистеролов).

MeCP2 — BDNF

- Ген MeCP2 напрямую связан с синтезом и функционированием белка BDNF.
- BDNF — ключевой нейротрофический фактор, необходимый для:
 - поддержания жизнеспособности нейронов;
 - их созревания;
 - формирования синапсов;
 - пластиичности нервной системы.
- Особенно важен для процессов обучения и памяти.
- Факторы, потенциально влияющие на уровень BDNF:
 - увеличение потребления омега-3;
 - частичный эффект от приёма цитиколина;

- частичный эффект от приёма ресвератрола, NAC (N-ацетилцистеина) и куркумина.

МеCP2 — нейромедиаторы (нётрансмиттеры)

- Данные с 1989 года (публикация).
- Анализ нейромедиаторов по методу BOS.
- Сниженный уровень норадреналина (NE), дофамина и серотонина.
- Повышенный уровень неоптерина.
- Специфично для синдрома Ретта.
- Неоптерин связан с воспалительными процессами.

МеCP2 — нейромедиаторы (нётрансмиттеры) (продолжение)

- Практически все нейромедиаторы затронуты нарушениями.
- Снижение количества рецепторов к нейромедиаторам.

9,10,11,12

МеCP2 — нейромедиаторы (нётрансмиттеры)

1. Допамин (Dopamin)

- отвечает за **движение (hareket)** и **настроение (mood)**.

2. Норадреналин (Nöradrenalin)

- влияет на:
 - **внимание (dikkat)**,
 - **импульсивность (dürtü)**,
 - **когнитивное развитие (bilişsel gelişim)**,
 - **регуляцию дыхания (solunum düzeni)**.
- упоминается препарат **Деспиранин (Despiramin)** — ингибитор обратного захвата норадреналина (исследования фазы II завершены).

3. Адреналин (Adrenalin)

- связан с **автономной нервной системой (otonom sinir sistemi)**.

4. Гистамин (Histamin)

- синтезируется в **кишечнике (bağırsak sentezi)**.

5. Серотонин (Serotonin)

- влияет на:
 - **обучение (öğrenme)**,
 - **память (hafıza)**,
 - **сон (uyku)**,
 - **настроение (mood)**,

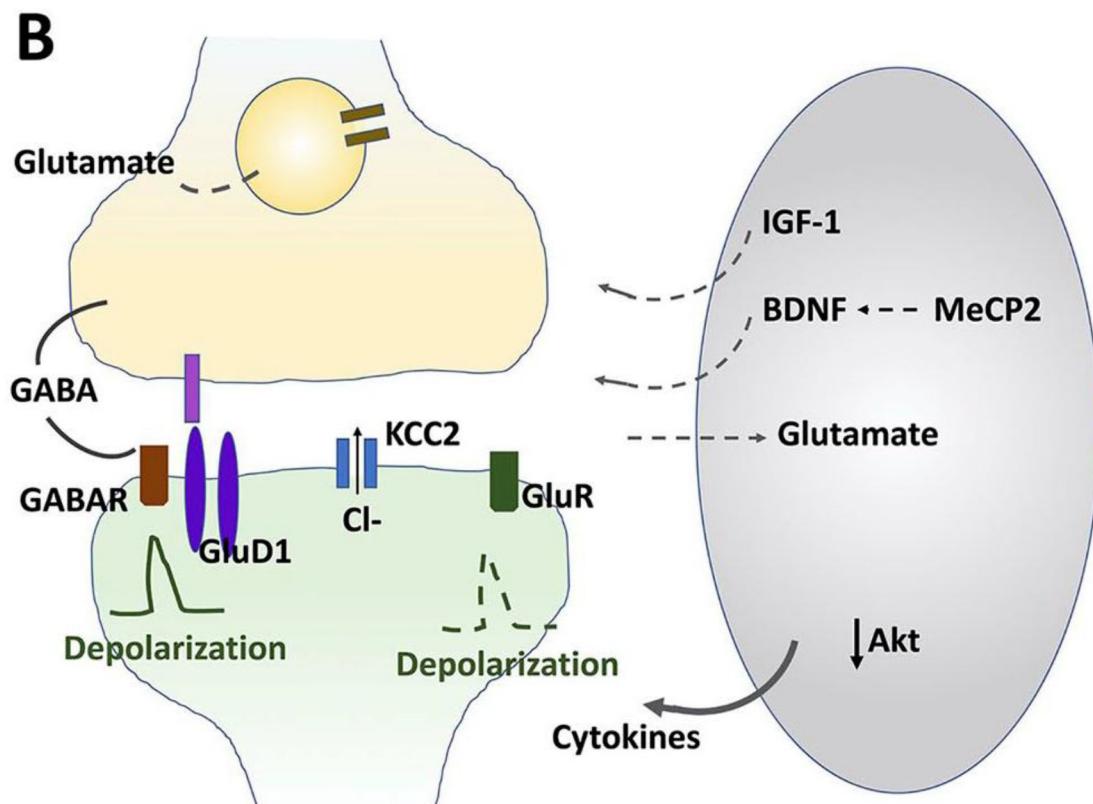
- эмоциональное состояние (**duygu durum**).
- в экспериментах на мышах (*fare deneyi*) изучали:
 - агонист рецептора **5-HT7** — показал улучшение **митохондриальной функции** (*mitokondriyal fonksiyonlarda artış*), **моторных навыков** (*motor beceriler*) и снижение **тревожности** (*anksiyete*);
 - агонист рецептора **5-HT1A** — способствовал **нормализации паттерна дыхания** (*solunum paterninde düzelleme*);
 - SSRI — могут применяться для улучшения **моторных функций** (*motor fonksiyon*) и снижения **тревожности** (*anksiyete*);
 - капсулы **5-HTTP** — оказывают **частичный эффект** (*kısmi etki*), могут использоваться при **нарушениях сна и тревожности** (*anksiyete-uyku düzensizliğinde*).

6. Влияние на другие системы

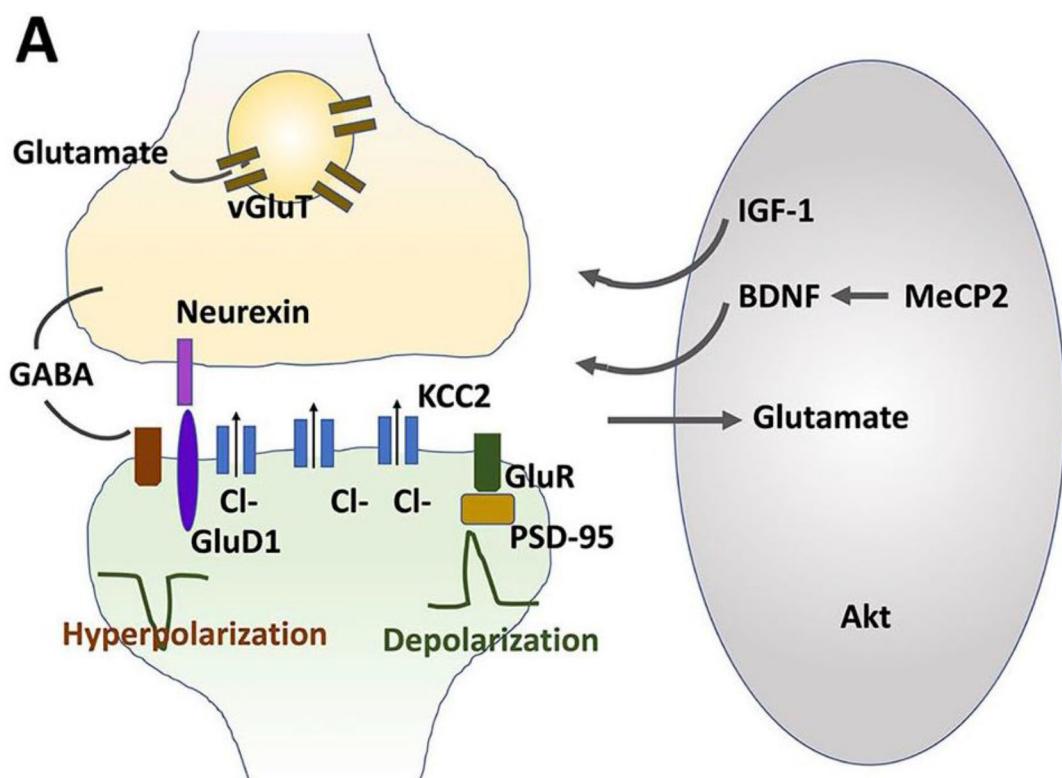
- **холинергическая система** (*kolinerjik sistem*) — затронута;
- **ГАМК- и глутаматергические нейроны** (*GABA ve Glutamaterjik nöronlar*) — играют роль в:
 - **моторной координации** (*motor koordinasyon*),
 - **обучении** (*öğrenme*),
 - **памяти** (*hafiza*).

Схемы:

- **Синдром Ретта (Rett sendromu)** — показаны нарушения в работе нейромедиаторов, включая **глутамат** (**Glutamate**), **ГАМК** (**GABA**), **IGF-1**, **BDNF**, **MeCP2** и другие элементы сигнальных путей.



- Здоровое состояние (**Sağlıklı**) — нормальная работа нейромедиаторных систем, включая глутамат (Glutamate), нейрексин (Neurexin), IGF-1, BDNF, MeCP2, KCC2 и другие компоненты.



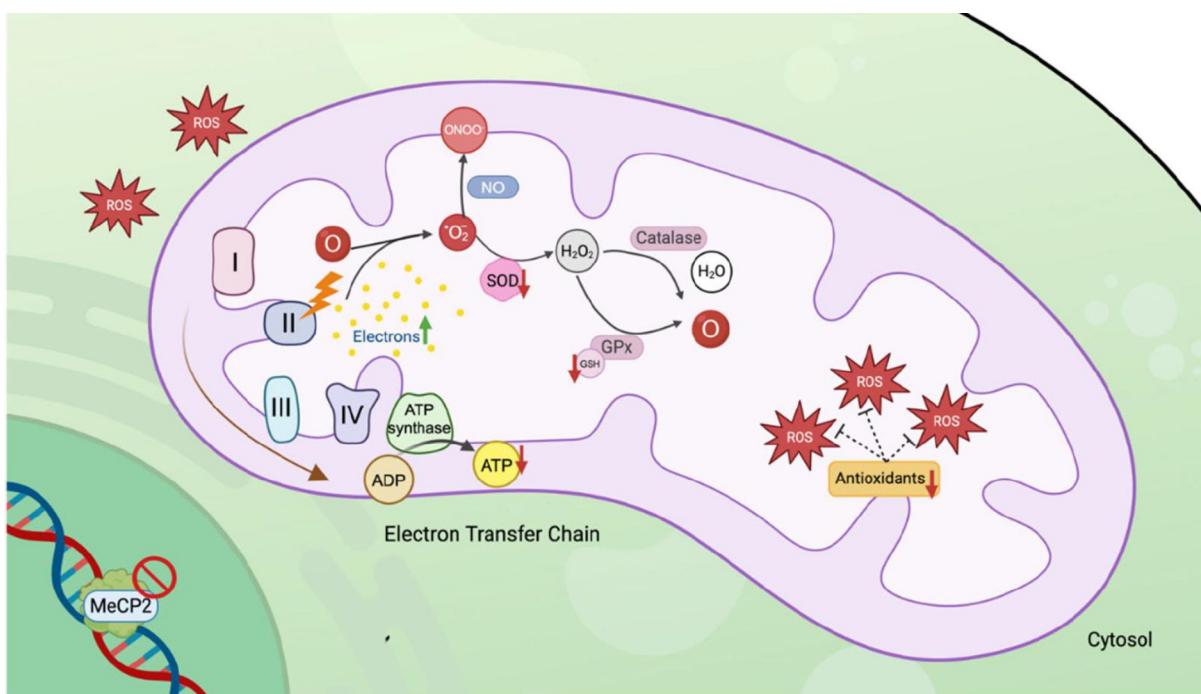
На схемах сравниваются патологические изменения при синдроме Ретта и нормальная работа нейромедиаторных систем. Отражены ключевые белки и рецепторы (например, PSD-95, GluR, GRID1, Akt, цитокины (Cytokines)), а также процессы деполяризации (Depolarization) и гиперполяризации (Hyperpolarization).

13,14,15,16

1. Гипераммониемия (Hiperamonyemi)

- Присутствует в первоначальном описании заболевания (Orijinal hastalık tanımında var).
- Не является мутационной находкой (Mutat bulgu değil).
- Возможна митохондриальная дисфункция (Mitokondriyal disfonksiyon??).
- Возможные причины:
 - дефицит питательных аминокислот (Nutrisyonel amino asit eksikliği);
 - дефицит карнитина (Karnitin eksikliği);
 - лечение валпроатом (Valproat tedavisi??).
- Есть пациенты, у которых заболевание ошибочно диагностировали как ОТС (OTC ile karışan hastalar var, yanlış tanı almış).
- Если обнаружена гипераммониемия — необходимо выяснить её причину (Hiperamonyemi varsa altta yatan sebebi bul!!).

2. MeCP2 — митохондриальная дисфункция (MeCP2-Mitokondriyal disfonksiyon)



Функции митохондрий:

- выработка энергии (Enerji üretimi);
- апоптоз, воспаление, иммунный ответ (Aropotoz, inflamasyon, immun yanıt).

Клинические исследования (Klinik çalışmalar) выявили:

- нарушение работы электрон-транспортной цепи, особенно комплекса II (Elektron transportu bozuk, özellikle kompleks II);
- нарушение биогенеза митохондрий (Mitokondriyal biogenezde bozulma);
- митохондриальная дисфункция (Mitokondriyal disfonksiyon);
- увеличение количества митохондриальной ДНК в кровотоке (Dolaşan mit DNA artışı).

Лабораторные показатели (Laboratuvar):

- повышенный уровень лактата и пирувата (Laktat-pirüvat yüksek);
- дефицит карнитина (Karnitin eksikliği);
- метаболиты цикла Кребса (İOA krebs metabolitleri);
- анализ аминокислот: повышенный уровень аланина и глутамина (Amino asit analizi: Yüksek Alanin, Glutamin).

Результаты (Sonuç):

- сниженная выработка АТФ (Azalmış ATP üretimi);
- повышенный окислительный стресс (Artmış oksidatif stres).

Лечение (Tedavi):

- **Лерглитазон** — агонист PPAR γ (проводён эксперимент на животных — Leriglitazon-PPAR γ agonisti- fare deneyi);
- **Бларкамезин** — агонист сигма-1 рецептора, снижает окислительный стресс (Blarcamesine — sigma-1 reseptör agonisti (oksidatif sres azaltma));
- проведено два исследования фазы III (Faz III 2 çalışma):
 - NCT03941444 — отмечено клиническое улучшение;
 - NCT04304482 — польза не выявлена;
- **Метформин** — эксперимент на животных показал увеличение энергии, клиническая эффективность изучается (Metformin — fare deneyi, enerji artışı var, klinik etki??);
- **Коэнзим Q10** — снижает повреждение, связанное с окислительным стрессом (Coenzim q10 — OS aracılı hasarda azalma);
- **Тригептаноин** — исследования фаз I-II, результаты противоречивы (Triheptanoin — Faz I-II (şu ana kadar çelişkili)).

17,18,19,20

3. MeCP2 — окислительный стресс

- **Повышенный уровень H₂S₂** (перекиси водорода).
- **Сниженная активность супероксиддисмутазы** (фермента, защищающего клетки от окислительного повреждения).
- **Низкий уровень глутатиона** (ключевого антиоксиданта).
- **Низкое потребление витамина С.**
- **Повышенный уровень металлотионеина** (белка,участвующего в защите от токсинов):
 - выполняет защитную функцию против токсинов;
 - его повышенный уровень связан с тяжестью клинических проявлений.

Маркеры окислительного стресса при MeCP2

Прооксидантные факторы:

- повышение уровня NPBI в плазме;
- повышение уровня NPBI в эритроцитах;
- повышение общего уровня окислительного стресса в сыворотке (в нмоль/л H₂O₂).

Маркеры перекисного окисления липидов:

- повышение уровня MDA (малонового диальдегида) в плазме;
- повышение уровня F2-IsoPs, F4-NeuroPs, F2-дигомо-IsoPs в плазме;
- повышение уровня F2-IsoPs в эритроцитах.

Маркеры окисления белков:

- повышение уровня карбонильных групп белков в плазме;

- повышение уровня 4-HNE PAs (продуктов окисления липидов) в плазме и эритроцитах.

Нарушения митохондриальной функции:

- повышение уровня лактата в спинномозговой жидкости (ликворе);
- повышение уровня лактата в крови;
- повышение уровня пирувата в ликворе.

Морфологические изменения:

- изменения в тканях человека;
- изменения в биоптатах мышечной ткани.

Активность ферментов:

- активность цитохромоксидазы, сукцинат-цитохром С редуктазы (в биоптатах мышц);
- активность пируватдегидрогеназы, цитратсинтетазы (в фибробластах кожи);
- активность цитохромоксидазы (в биоптатах мышц).

Экспрессия генов:

- повышение активности малатдегидрогеназы и сукцинатдегидрогеназы;
- повышение активности субъединицы 1 цитохромоксидазы (в мозге мышей с отсутствием MeCP2);
- повышение активности субъединицы 1 цитохромоксидазы (в лобной доле коры головного мозга при посмертном исследовании).

Антиоксидантная защита

- **Активность антиоксидантных ферментов:** супероксиддисмутаза (SOD), глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, каталаза в эритроцитах.
- **Глутатион:** уровень GSH в мозге (при посмертном исследовании).
- **Витамины:** уровень витамина С в мозге (при посмертном исследовании), уровень витамина Е в сыворотке.
- **Экспрессия генов:** повышение активности каталазы, микросомальной глутатион-S-трансферазы, глутатион-S-трансферазы π.

Митохондриальная дисфункция и окислительный стресс

Диагностика:

- определение состояния (анализ показателей).

Терапевтические подходы:

- **Карнитин** — поддержка энергетического обмена.
- **Коэнзим Q10** — снижение повреждений, связанных с окислительным стрессом.

- **Витамины группы В** — поддержка метаболизма.
- **Креатин** — увеличивает метилирование, способствует повышению уровня энергии (исследования фазы II, результаты не опубликованы).
- **Метформин** — в низких дозах, под контролем врача.
- **Мелатонин** — при нарушениях сна, обладает антиоксидантным действием.

Другие направления:

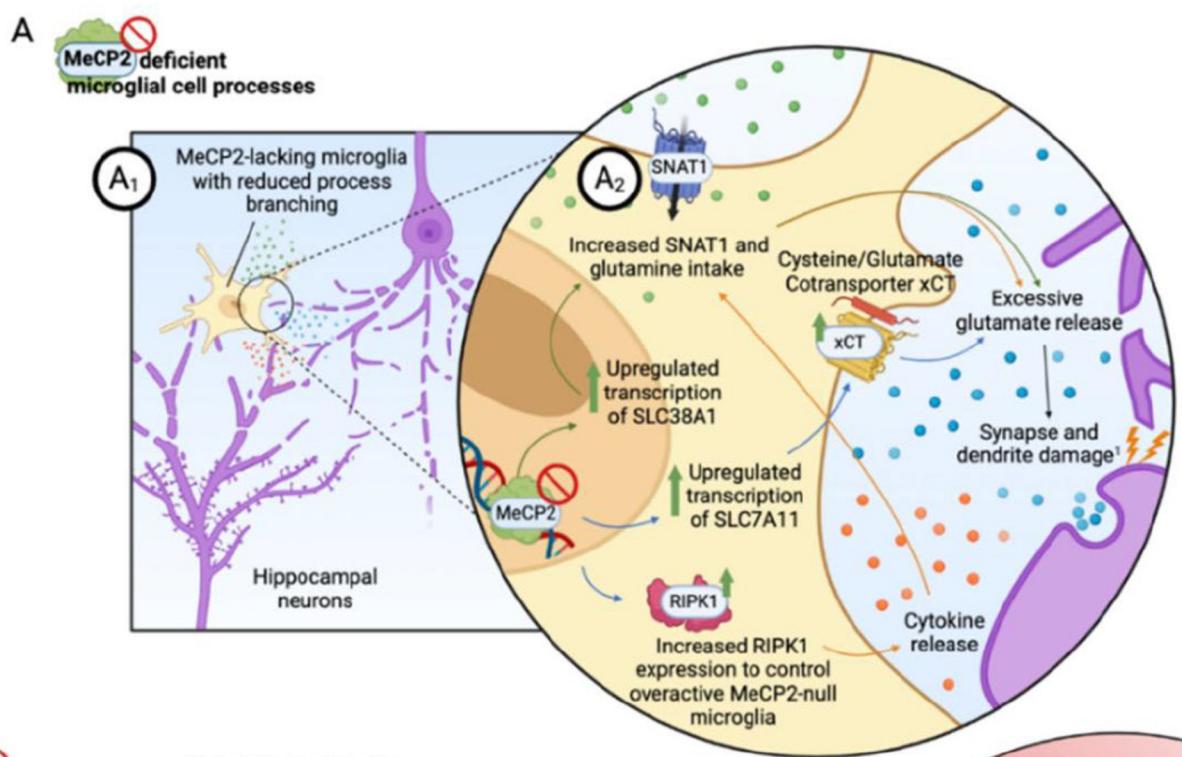
- **Уровень цинка** — оценка и коррекция при необходимости.
- **Тяжёлые металлы** — исследование их уровня и влияние на состояние.
- **Омега-3** — клинические исследования подтверждают снижение уровня ROS (реактивных форм кислорода) и улучшение клинических показателей.
- **Куркумин, ресвератрол, NAC (N-ацетилцистеин), витамин Е** — применение в качестве антиоксидантов.

21,22,23,24

MeCP2 и воспаление (инфламмасома)

1. Первый блок (основные нарушения):

- Нарушение работы иммунной системы и субклиническое воспаление — одни из ключевых патологических процессов.
- Воспаление микроглии (клеток, поддерживающих нейроны).
- Высвобождение цитокинов (белков, регулирующих иммунный ответ) и глутамата (нейромедиатора).
- Гиперактивность макрофагов (иммунных клеток, поглощающих патогены и повреждённые клетки).



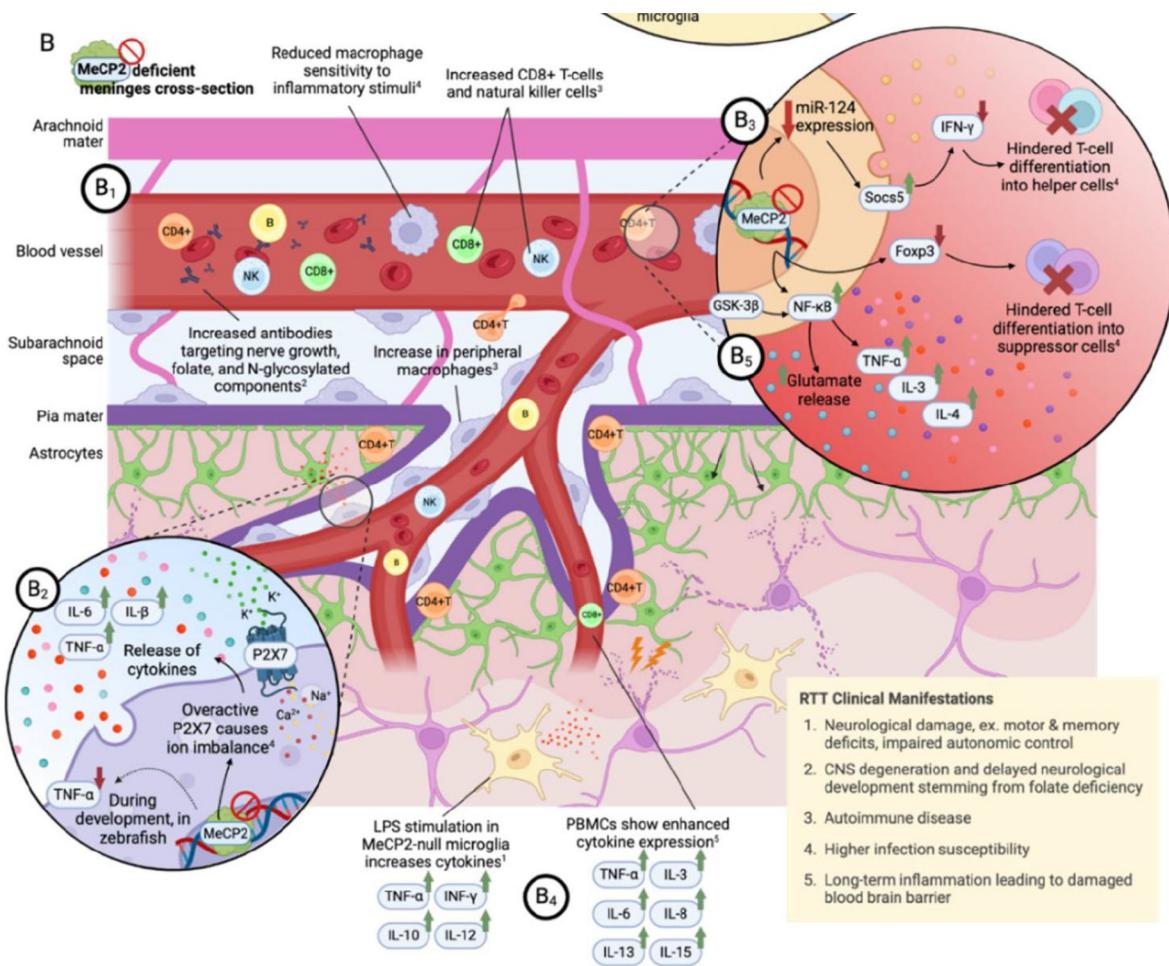
На схеме:

- **Микроглия с дефицитом MeCP2** — снижена разветвлённость отростков микроглии.
- **Увеличение SNAT1** — усилен приём глутамина.
- **Котранспортер цистеина/глутамата (xCT)** — участвует в обмене аминокислот.
- **Чрезмерное высвобождение глутамата** — приводит к повреждению синапсов и дендритов.
- **Усиленная транскрипция SLC38A1 и SLC7A11** — гены, связанные с транспортом аминокислот.
- **Увеличение экспрессии RIPK1** — механизм контроля гиперактивной микроглии при отсутствии MeCP2.
- **Повреждение нейронов гиппокампа** — область мозга, отвечающая за память и обучение.

2. Второй блок (ключевые направления):

- **Ось «кишечник — мозг» (GUT-Brain axis)** — связь между микрофлорой кишечника и работой мозга.
- **Воспалительные процессы (инфламмасома)** — комплекс белков, запускающих иммунный ответ.
- **Нейромедиаторы** — вещества, передающие сигналы между нейронами.
- **Короткоцепочечные жирные кислоты** — продукты метаболизма кишечной микрофлоры, влияющие на мозг.

4. Третий блок (клинические проявления и механизмы):



- Снижение чувствительности макрофагов к воспалительным стимулам.
- Увеличение числа CD8+ Т-клеток и естественных киллеров — клетки иммунной системы, борющиеся с вирусами и опухолями.
- Повышение уровня антител, нацеленных на компоненты роста нервов и гликозилированные структуры.
- Повреждение астроцитов и пialьной оболочки (слоев, покрывающих мозг).
- Дисфункция ионных каналов P2X7, приводящая к нарушению баланса ионов.

Клинические проявления синдрома Ретта (RTT Clinical Manifestations):

1. Неврологические нарушения: дефицит моторики и памяти, нарушение вегетативного контроля.
2. Дегенерация ЦНС и задержка неврологического развития, связанная с дефицитом фолиевой кислоты.
3. Аутоиммунные заболевания.
4. Повышенная восприимчивость к инфекциям.
5. Долгосрочное воспаление, ведущее к повреждению гематоэнцефалического барьера (барьера между кровью и мозгом).

Цитокины, хемокины и экспрессия воспалительных белков

1. Изменённые белки острой фазы (APR proteins) и биологические жидкости, в которых они обнаружены:

- **13-HODE** — обнаружено в сыворотке крови человека.
- **GM-CSF** — обнаружено в слюне человека.
- **IgA против глютена, глиадина и казеина** — обнаружено в сыворотке крови человека.
- **IgM ААВ против N(Glc)** — обнаружено в сыворотке крови человека.
- **Антитела, направленные против NGF (нервного фактора роста)** — обнаружено в сыворотке крови человека.
- **IL-1 β (интерлейкин-1 бета)** — обнаружено в слюне человека.
- **IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-17A, IL-22, IL-33, IL-37** — обнаружены в плазме и/или сыворотке крови, а также в слюне человека.
- **Растворимый рецептор IL-2** — обнаружен в сыворотке крови человека.
- **TNF- α (фактор некроза опухоли альфа)** — обнаружен в плазме и слюне человека.
- **VEGF (фактор роста эндотелия сосудов)** — обнаружен в слюне человека.
- **IFN- γ (интерферон гамма)** — обнаружен в плазме крови человека.
- **IP-10, I-TAC, RANTES** — обнаружены в плазме крови человека.
- **TGF- β 1 (трансформирующий фактор роста бета 1)** — обнаружен в плазме крови человека.

Также отмечены изменения у мышей с дефицитом MeCP2 (Mecp2-308 и Mecp2-null) — изменения в плазме крови этих животных.

2. Доказательства дисфункции иммунной системы при синдроме Ретта (RTT)

Таблица: ткань, тип белка/клетки и характер изменений

а) Белки, связанные с воспалением (Inflammation-related proteins), в плазме крови человека:

- сывороточный амилоид A-1 (SAA1);
- альфа-1-антитрипсин (A1AT);
- компонент комплемента В (CFAB);
- альбумин;
- ретинолсвязывающий белок 4 (RET4).

б) Цитокины (в сыворотке крови и плазме):

- **Th1-цитокины:** IL-1 β , интерферон- γ , TNF- α .
- **Th2-цитокины:** IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, IL-33.
- **Th17-цитокины:** IL-17A, IL-22.

в) Хемокины: IL-8, IP-10.

г) Иммуноглобулины: IgM, IgG (обнаружены в сыворотке крови).

д) Иммунные клетки:

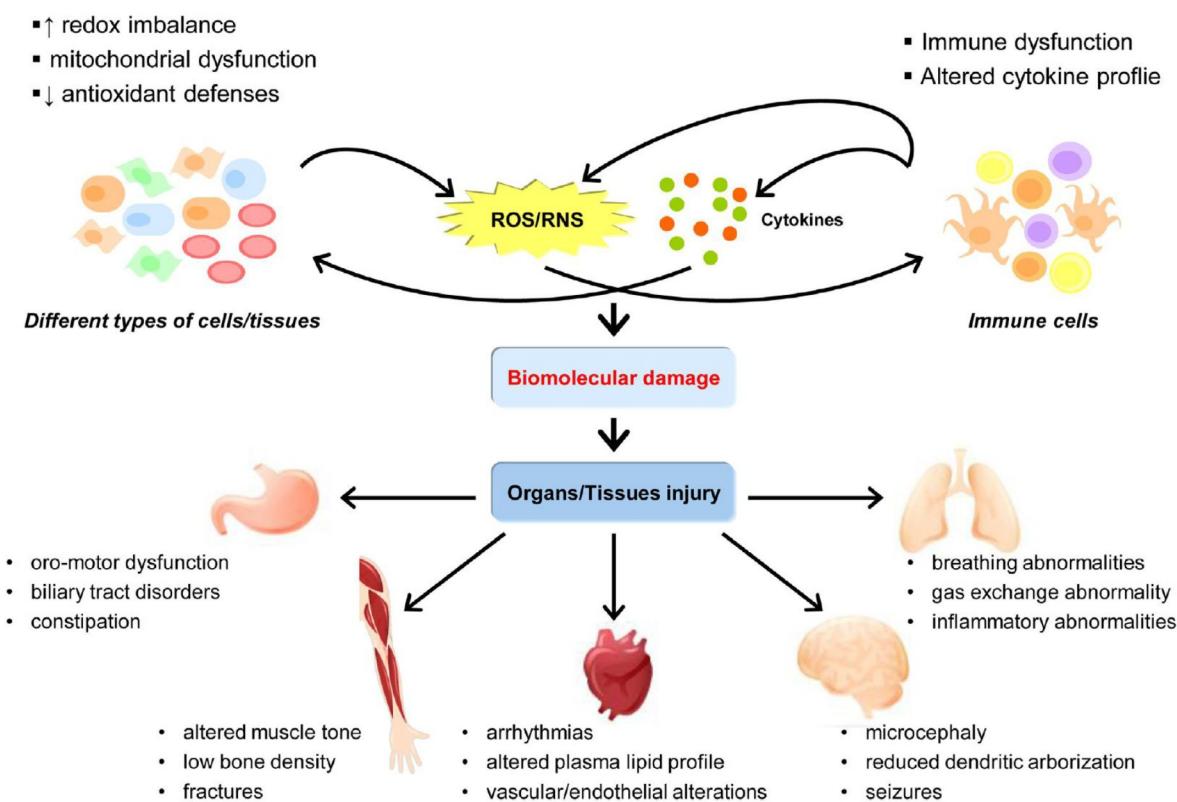
- **Микроглия** (в мозге мышей с дефицитом MeCP2) — нарушена фагоцитарная активность, выявлены митохондриальные ультраструктурные аномалии.
- **Мононуклеарные клетки периферической крови** (у человека) — выявлены изменения в экспрессии генов цитокинов, а также в экспрессии генов, связанных с митохондриями, протеасомами и антиоксидантной защитой.
- **CD8+ супрессорно-цитотоксические Т-клетки и CD57+ цитотоксические натуральные киллерные клетки** — отмечены изменения в их активности.

Вывод: таблица демонстрирует широкий спектр изменений в иммунной системе при синдроме Ретта, затрагивающих как отдельные цитокины и белки, так и функциональные характеристики иммунных клеток.

28

Путь окисления (OxInflammation) при синдроме Ретта (RTT)

OxInflammation pathway in RTT



Ключевые нарушения:

- дисбаланс окислительно-восстановительных процессов (redox imbalance);
- митохондриальная дисфункция (mitochondrial dysfunction);
- нарушение антиоксидантной защиты (antioxidant defenses);
- дисфункция иммунной системы (immune dysfunction);

- изменение профиля цитокинов (altered cytokine profile).

Схема процесса:

- Образование ROS/RNS** (активных форм кислорода и азота) → воздействие на различные типы клеток и тканей.
- Цитокины** → влияют на иммунные клетки.
- Биомолекулярное повреждение** → приводит к повреждению органов и тканей (organs/tissues injury).

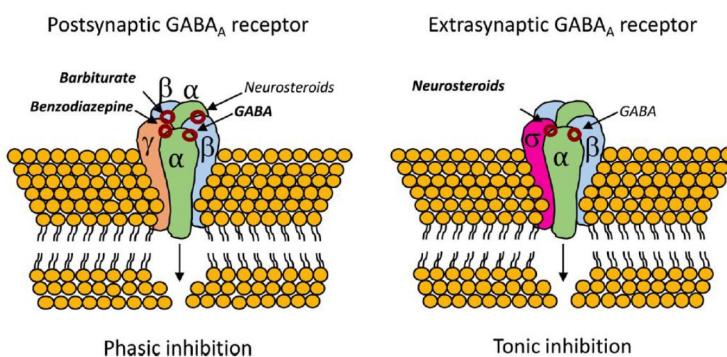
Последствия для органов и тканей:

- нарушение оромоторной функции (oro-motor dysfunction);
- аномалии дыхания (breathing abnormalities);
- нарушения в работе желчевыводящих путей (biliary tract disorders);
- нарушения газообмена (gas exchange abnormality);
- запоры (constipation);
- воспалительные нарушения (inflammatory abnormalities);
- изменение мышечного тонуса (altered muscle tone);
- аритмии (arrhythmias);
- микроцефалия (microcephaly);
- снижение плотности костной ткани (low bone density);
- переломы (fractures);
- изменение липидного профиля плазмы (altered plasma lipid profile);
- нарушения эндотелия сосудов (vascular/endothelial alterations);
- снижение разветвлённости дендритов (reduced dendritic arborization);
- судороги (seizures).

MeCP2 и липиды (MeCP2-Lipidler)

1. Роль холестерина:

- холестерин — важный компонент клеточной мембраны; участвует в передаче сигналов, воспалительных процессах, апоптозе;
- в синтезе холестерина участвуют: лизосомы, митохондрии, эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи;
- из холестерина синтезируются нейростероиды;
- нейростероиды обладают анксиолитическим, антидепрессантным и антипсихотическим действием.



2. Особенности синтеза холестерина в мозге:

- мозг вынужден самостоятельно синтезировать холестерин;
- нарушения синтеза холестерина на ранних этапах связаны с заболеваниями типа SLOS, Зельвегера;
- постнатальные нарушения (после рождения) связаны с дефектом белка NPC1;
- нарушения синтеза, транспорта холестерина (в том числе между астроцитами и нейронами) могут приводить к нейромоторным нарушениям;
- отмечается повышенный уровень общего холестерина и ЛПНП (LDL), а также изменённый уровень ЛПВП (HDL) — как пониженный, так и повышенный.

3. Особенности при синдроме Ретта (Rett sendromu):

- нарушена функция рецептора SRB1 (HDL-рецептор), его уровень снижен;
- SRB1 участвует не только в связывании HDL, но и:
 - в распознавании патогенов и апоптозе;
 - в поступлении жирорастворимых антиоксидантов в клетку;
 - регулирует экспрессию SRB1 при воздействии эндогенных и экзогенных антиоксидантов;
- при синдроме Ретта наблюдается хронический окислительный стресс (RETT sendromu kronik oksidatif stres).

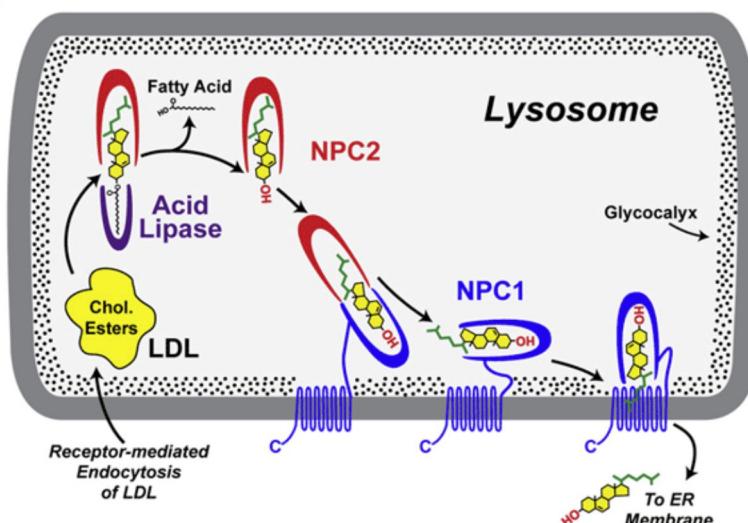
29,30,31,32

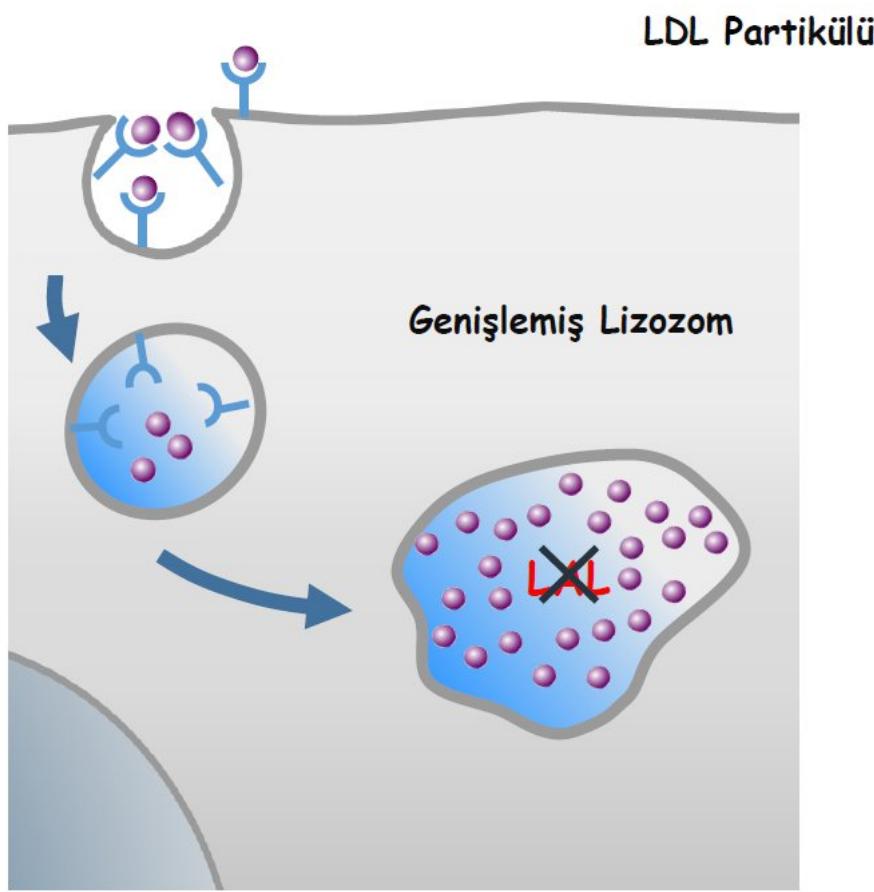
MeCP2 и липиды (MeCP2–Lipidler)

1. Синдром Ретта (Rett sendromu)

- сниженный уровень **LDLR** (рецептора липопротеинов низкой плотности);
- сниженный уровень **PCSK9** (протеина, регулирующего количество рецепторов ЛПНП);
- повышенный уровень **SREBP-2** (белка, регулирующего синтез холестерина).

2. Физиопатология (LAL-дефицит) (FİZYOPATOLOJİ (LAL eksikliği))





На схеме показан процесс, происходящий в лизосомах:

- **накопление липидов внутри клеток и тканей** (hücre ve dokularda lizozom içi lipit birikimi);
- **снижение выработки свободного холестерина и свободных жирных кислот** (serbest kolesterol ve serbest yağ asidi üretiminde azalış);
- **нарушение липидного гомеостаза** (lipit homeostazında bozulma).

Показаны:

- **лизосома** (Lysosome);
- **частицы ЛПНП** (LDL Partikülü);
- **увеличенная лизосома** (Genişlemiş Lizozom).

3. MeCP2 и липиды (эксперименты на мышах)

Эксперименты на мышах (Fare deneyi):

- у мышей с **мутацией MeCP2** (MECP2 mutasyonu olan farelerde) выявлено нарушение метаболизма холестерина в **печени и мозге** (karaciğer ve beyin kolesterol metabolizması bozuk);
- после применения **статинов** (Statin kullanımı sonrası) уровень холестерина пришёл в норму;

- отмечено снижение воспаления (inflamasyonda azalma) и увеличение продолжительности жизни мышей (farenin yaşam süresinde artma).

Данные по реальным пациентам (Gerçek hasta verisi):

- изучены эффекты и побочные эффекты статинов (Statin etki/yan etki).

4. Метаболизм холестерина (Figure 4)

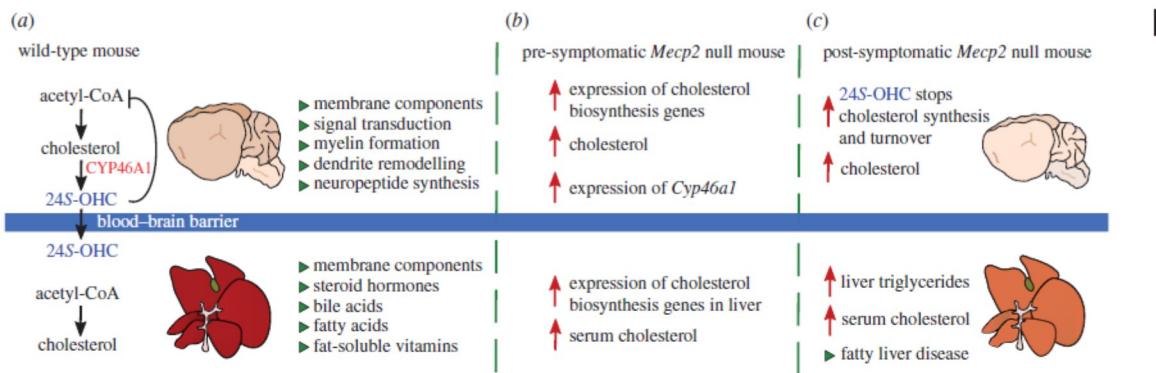


Figure 4. Cholesterol metabolism is perturbed in *Mecp2* mutant mice. (a) In the wild-type mouse, the brain produces cholesterol *in situ* as cholesterol cannot pass the blood–brain barrier (BBB). Acetyl-CoA enters the cholesterol biosynthesis pathway to make cholesterol which has many essential functions (green triangles). The enzyme CYP46A1 converts excess cholesterol into 24S-hydroxycholesterol (24S-OHC) for one-way egress across the BBB. The liver participates in cholesterol biosynthesis to provide cholesterol to other tissues in the body. (b) In pre-symptomatic *Mecp2* null mice (3–4 weeks old), increased expression of cholesterol biosynthesis genes in the brain leads to elevated brain cholesterol levels. Consequently, the expression of *Cyp46a1* is increased, indicating a heightened need for cholesterol turnover. Outside of the central nervous system, serum cholesterol is elevated, and expression of cholesterol biosynthesis genes is elevated in the liver. (c) In symptomatic *Mecp2* null mice (8–10 weeks old), the brain is smaller due to lack of *Mecp2*. Cholesterol biosynthesis decreases drastically in the brain, likely due to feedback from elevated 24S-OHC. Owing to decreased synthesis, brain cholesterol remains high, but not as high as at younger ages (smaller red arrow). Serum cholesterol and/or triglycerides may also be elevated, depending upon genetic background. Triglycerides accumulate in the liver, and fatty liver disease develops, as indicated by pale liver.

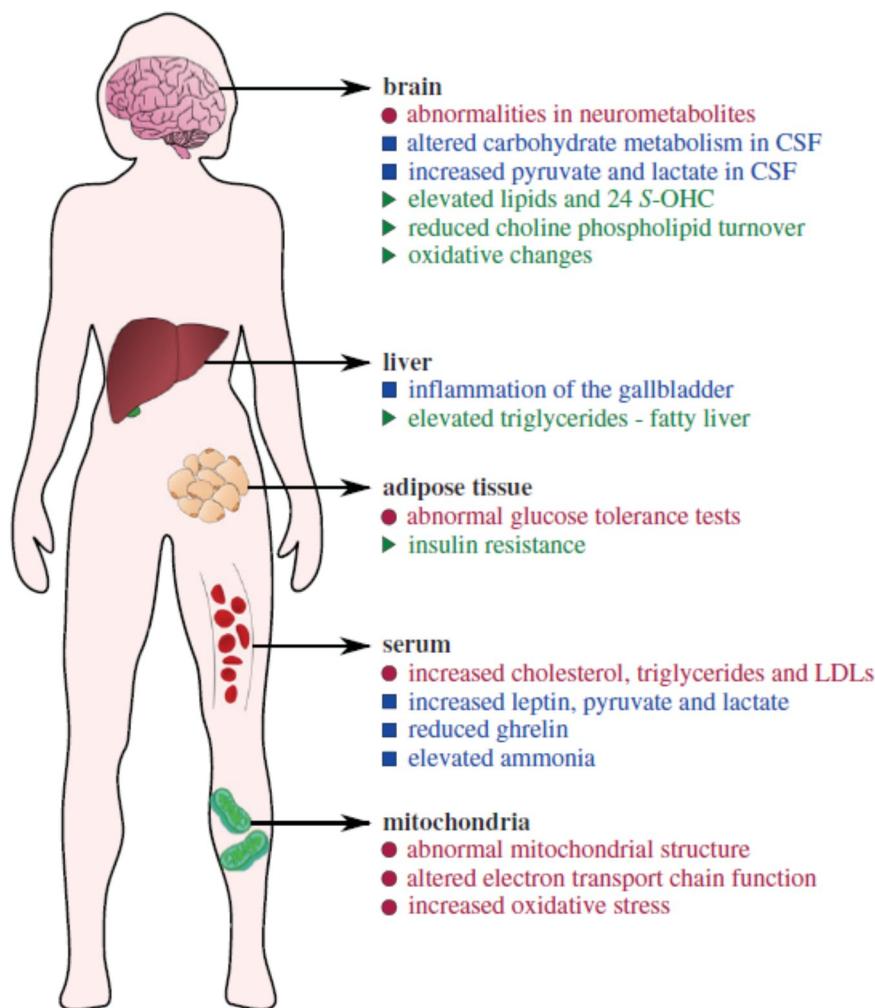
На схеме показано:

- **у дикого типа мышей (wild-type mouse):** мозг синтезирует холестерин локально, так как холестерин не может пройти через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Ацетил-КоА участвует в синтезе холестерина, который выполняет множество важных функций. Фермент **CYP46A1** преобразует избыток холестерина в **24S-гидроксихолестерин (24S-OHC)**, который выводится из мозга. Печень участвует в синтезе холестерина для других тканей.
- **у пресимптоматических мышей без MeCP2 (3–4 недели):** повышенная экспрессия генов синтеза холестерина в мозге → повышенный уровень холестерина в мозге. Увеличенная экспрессия **Cyp46a1** указывает на повышенную потребность в обмене холестерина. Вне ЦНС повышен уровень холестерина в сыворотке крови, а также экспрессия генов синтеза холестерина в печени.
- **у симптоматических мышей без MeCP2 (8–10 недель):** мозг уменьшен из-за отсутствия MeCP2. Синтез холестерина в мозге резко снижен, вероятно, из-за обратной связи от повышенного уровня **24S-OHC**. Уровень холестерина в мозге остаётся высоким, но не таким высоким, как в более молодом возрасте. Уровень холестерина и/или триглицеридов в сыворотке крови может быть повышен в зависимости от генетического фона. В печени накапливаются триглицериды, развивается жировая болезнь печени (палевая печень).

Ключевые элементы схемы:

- **acetyl-CoA** — ацетил-КоА;
- **cholesterol** — холестерин;
- **CYP46A1** — фермент, преобразующий холестерин;
- **24S-OHC** — 24S-гидроксихолестерин;
- **liver triglycerides** — триглицериды в печени;
- **fatty liver disease** — жировая болезнь печени.

33,34,35,36



1. Схема нарушений при синдроме Ретта (по органам):

Мозг (brain):

- нарушения в нейрометаболизме;
- изменённый углеводный обмен в спинномозговой жидкости (ликворе — CSF);

- повышение уровня пирувата и лактата в ликворе;
- повышение уровня липидов и 24S-OHC;
- снижение оборота холиновых фосфолипидов;
- окислительные изменения.

Печень (liver):

- воспаление жёлчного пузыря;
- повышение уровня триглицеридов, жировая болезнь печени.

Жировая ткань (adipose tissue):

- аномальные результаты тестов на толерантность к глюкозе;
- инсулинерезистентность.

Сыворотка крови (serum):

- повышение уровня холестерина, триглицеридов и ЛПНП (LDLs);
- повышение уровня лептина, пирувата и лактата;
- снижение уровня грелина;
- повышение уровня аммиака.

Митохондрии (mitochondria):

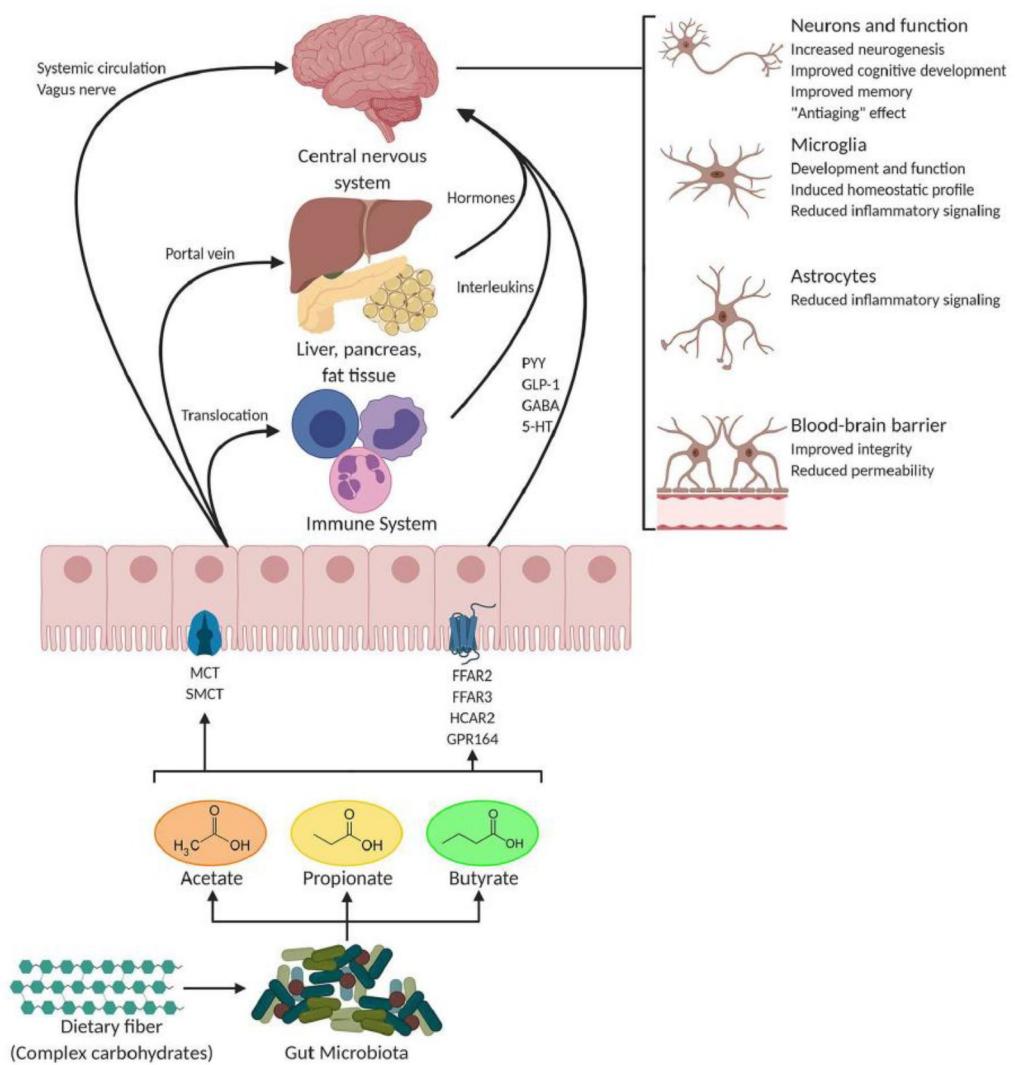
- аномальная структура митохондрий;
- нарушение функции электрон-транспортной цепи;
- повышенный окислительный стресс.

2. Синдром Ретта и микробиом кишечника (Rett sendromu — Gayta mikrobiyotasi)

Ключевые моменты:

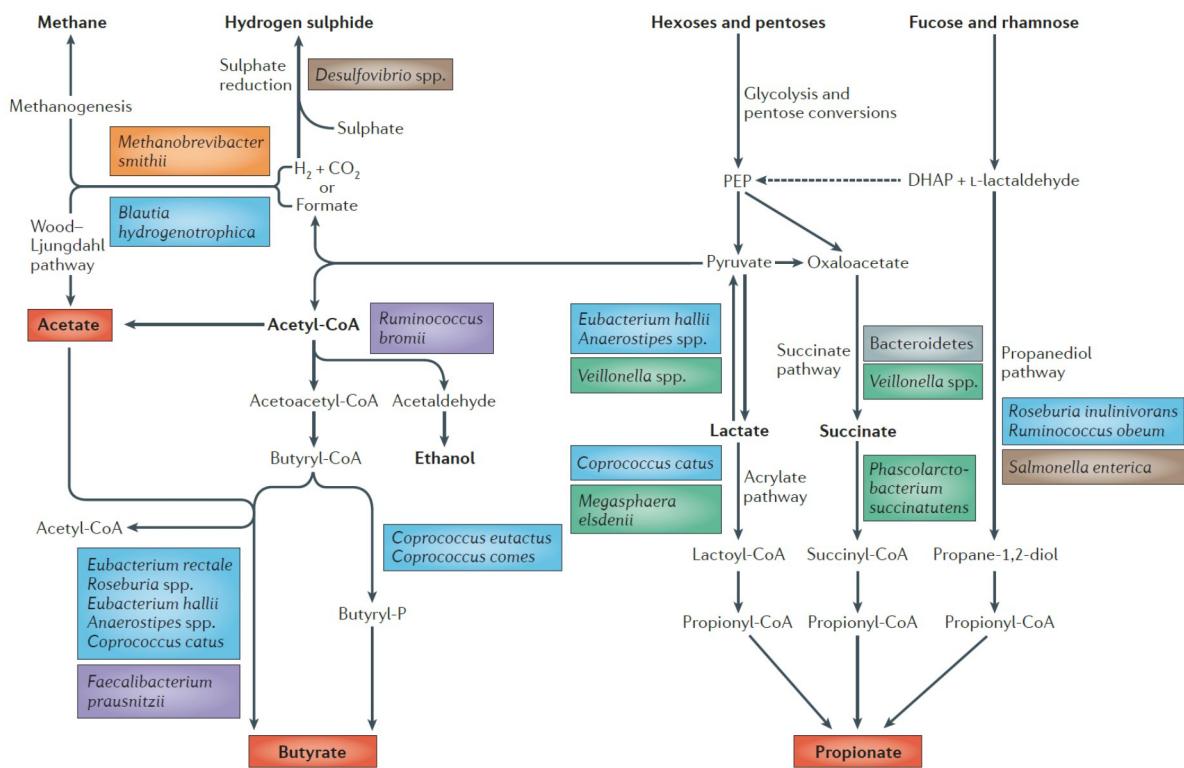
- **На ранних стадиях** микробиом кишечника (GUT mikrobiyotasi) влияет на развитие лимфатических узлов кишечника.
- **Пептиды, продуцируемые микробиотой**, влияют на:
 - физическое развитие мозга;
 - синтез нейротрофинов;
 - созревание микроглии;
 - функцию гематоэнцефалического барьера (стимулируют развитие «плотных контактов» — tight-junction);
 - процессы миелинизации.

3. Схема взаимодействия микробиома кишечника и мозга (на основе статьи: «The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication», Frontiers in endocrinology, 2020):



- показана связь между кишечником и центральной нервной системой;
- роль астроцитов в снижении воспалительных сигналов;
- влияние микробиома на гематоэнцефалический барьер;
- обмен углеводами (сложные углеводы) между кишечником и мозгом.

5. Биохимические пути (нижняя схема):



- **Метаны (Methane), сероводород (Hydrogen sulphide)** — продукты метаболизма кишечной микробиоты.
- **Гексозы и пентозы (Hexoses and pentoses)** — углеводы, участвующие в метabolизме.
- **Фукоза и рамноза (Fucose and rhamnose)** — моносахариды, важные для микробиома.
- **Сульфатредуцирующие бактерии (Desulfovibrio spp.)** — участвуют в восстановлении сульфатов.
- **Метанобразующие бактерии (Methanobrevibacter)** — производят метан.
- **Бактероиды (Bacteroidetes)** — важная группа кишечной микробиоты.
- **Веиллонелла (Veillonella spp.)** — бактерии, участвующие в метаболизме лактата.
- **Розебурния (Roseburia inulinivorans)** — бактерии, перерабатывающие инулин.
- **Промежуточные метаболиты:** ацетат, сукцинат, ацетил-КоА, пропионат и др. — ключевые продукты обмена, влияющие на метаболизм хозяина.

Схема взаимодействия микробиоты кишечника, иммунной системы и центральной нервной системы

1. Системный кровоток и блуждающий нерв (Systemic circulation, Vagus nerve)

- Связь между кишечником, органами и мозгом через системный кровоток и блуждающий нерв.

2. Центральная нервная система (Central nervous system)

- Нейроны и их функции (Neurons and function):**
 - усиление нейрогенеза (Increased neurogenesis);
 - улучшение когнитивного развития (Improved cognitive development);
 - улучшение памяти (Improved memory);
 - «антивозрастной» эффект («Antiaging» effect).
- Микроглия (Microglia):**
 - развитие и функции микроглии (Development and function);
 - индуцированный гомеостатический профиль (Induced homeostatic profile);
 - снижение воспалительных сигналов (Reduced inflammatory signaling).
- Астроциты (Astrocytes):**
 - снижение воспалительных сигналов (Reduced inflammatory signaling).
- Гематоэнцефалический барьер (Blood-brain barrier):**
 - улучшение целостности (Improved integrity);
 - снижение проницаемости (Reduced permeability).

3. Печень, поджелудочная железа, жировая ткань (Liver, pancreas, fat tissue)

- Взаимодействие через воротную вену (Portal vein).
- Влияние интерлейкинов (Interleukins) и гормонов (Hormones).

4. Иммунная система (Immune System)

- Взаимодействие с кишечником и органами через транслокацию (Translocation).
- Влияние пептидов: PYY, GLP-1, GABA, 5-HT.

5. Кишечный эпителий

- Транспортирующие белки: **MCT, SMCT** (перенос короткоцепочечных жирных кислот).
- Рецепторы: **FFAR2, FFAR3, HCAR2, GPR164** (реагируют на короткоцепочечные жирные кислоты).

6. Короткоцепочечные жирные кислоты (Short-chain fatty acids)

- Ацетат (Acetate)** — участвует в метаболизме.
- Пропионат (Propionate)** — влияет на иммунную систему и метаболизм.
- Бутират (Butyrate)** — поддерживает здоровье кишечника, питает клетки эпителия.

7. Пищевые волокна и микробиота кишечника

- **Пищевые волокна (Dietary fiber, Complex carbohydrates)** — служат питательной средой для микробиоты.
- **Микробиота кишечника (Gut Microbiota)** — перерабатывает пищевые волокна, вырабатывает короткоцепочечные жирные кислоты.

Итог: схема иллюстрирует, как пищевые волокна, перерабатываемые микробиотой кишечника, влияют на метаболизм, иммунную систему и центральную нервную систему через выработку короткоцепочечных жирных кислот, которые воздействуют на различные рецепторы и механизмы в организме. Это влияет на нейроны, микроглию, астроциты, гематоэнцефалический барьер и общее состояние здоровья.

Схема метаболических путей микробиоты кишечника (перевод с английского)

1. Метан (Methane) и сероводород (Hydrogen sulphide) — конечные продукты метаболизма микробов:

- **Восстановление сульфатов (Sulphate reduction)** — осуществляется бактериями рода *Desulfovibrio spp.*
- **Метаногенез (Methanogenesis)** — процесс образования метана, ключевой участник: *Methanobrevibacter smithii*.
- **Путь Вуда — Лунгдаля (Wood–Ljungdahl pathway)** — задействована бактерия *Blautia hydrogenotrophica*, использует водород и углекислый газ ($H_2 + CO_2$) или формиат.

2. Гексозы и пентозы (Hexoses and pentoses) — углеводы, подвергающиеся метаболизму:

- **Гликолиз и превращения пентоз (Glycolysis and pentose conversions)** — начальный этап расщепления углеводов.
- Промежуточные продукты: **PEP (фосфоенолпируват), DHAP + L-лактальдегид (Dihydroxyacetone phosphate + L-lactaldehyde).**
- Образуется **пируват (Pyruvate)**, который далее превращается в **оксалоацетат (Oxaloacetate)**.

3. Фукоза и рамноза (Fucose and rhamnose) — моносахариды, участвующие в метаболизме.

4. Ацетат (Acetate) и его производные:

- Образуется **ацетил-КоА (Acetyl-CoA)** — ключевой промежуточный метаболит.
- Бактерии, участвующие в образовании ацетата: *Ruminococcus bromii*, *Eubacterium hallii*, *Anaerostipes spp.*, *Veillonella spp.*

- Дальнейшие превращения: **ацетоацетил-КоА** (Acetoacetyl-CoA), **ацетальдегид** (Acetaldehyde), **бутирил-КоА** (Butyryl-CoA), **этанол** (Ethanol).

5. Бутират (Butyrate) — важный короткоцепочечный жирник:

- Образуется из **бутирил-Р** (Butyryl-P).
- Ключевые бактерии: **Coprococcus eutactus**, **Coprococcus comes**, **Faecalibacterium prausnitzii**.

6. Пропионат (Propionate) — ещё один короткоцепочечный жирник:

- Образуется через **пропионил-КоА** (Propionyl-CoA).
- Пути образования: **лактоил-КоА** (Lactoyl-CoA), **сукцинил-КоА** (Succinyl-CoA), **пропан-1,2-диол** (Propane-1,2-diol).
- Участвующие бактерии: **Roseburia inulinivorans**, **Ruminococcus obeum**, **Phascolarctobacterium succinatutens**, **Salmonella enterica**.

7. Лактат (Lactate) — промежуточный метаболит:

- Образуется из пирувата.
- Бактерии: **Coprococcus catus**, **Megasphaera elsdenii**.
- Дальнейшие превращения: **сукцинат** (Succinate) через **сукцинатный путь** (Succinate pathway).

8. Сукцинат (Succinate) и его путь:

- Участвуют **Bacteroidetes**, **Veillonella spp.**
- Промежуточные соединения: **ацил-путь** (Acrylate pathway).

9. Пропандиольный путь (Propanediol pathway):

- Участвуют бактерии **Roseburia inulinivorans**, **Ruminococcus obeum**.

Итог: схема демонстрирует, как различные кишечные бактерии перерабатывают углеводы (гексозы, пентозы, моносахариды) с образованием ключевых короткоцепочечных жирных кислот (ацетат, пропионат, бутират), а также других метаболитов (лактат, сукцинат), важных для здоровья кишечника и всего организма. Также показаны пути образования метана и сероводорода, а также ключевые промежуточные соединения и ферментные пути.

Схема 40

Микробиота (Mikrobiyota)

- Микробиота синтезирует множество **нейромедиаторов** (nörotransmit):
 - **Допамин** (Dopamin), **серотонин** (Serotonin), **норадреналин** (Noradrenalin).
- Также микробиота продуцирует:
 - **Нейрогенные амины** (Nörojenik aminler);
 - **Нейропептиды** (Nöropeptidler);

- Стероиды (Steroid);
- Эндоканнабиноиды (Endokannabinoidler);
- Аминокислоты (Aminoasitler);
- Витамины (Vitaminler).

Таблица: Нейромедиаторы и штаммы бактерий, их синтезирующие

Нейромедиатор (Neurotransmitter)	Штаммы бактерий (Bacterial Strain)
Допамин (Dopamine)	— <i>Bacillus cereus</i> ; — <i>Bacillus mycoides</i> ; — <i>Bacillus subtilis</i> ; — <i>Escherichia coli</i> ; — <i>Escherichia coli</i> (K-12); — <i>Hafnia alvei</i> (NCIMB, 11999); — <i>Klebsiella pneumoniae</i> (NCIMB, 673); — <i>Morganella morganii</i> (NCIMB, 10466); — <i>Proteus vulgaris</i> ; — <i>Serratia marcescens</i> ; — <i>Staphylococcus aureus</i>
Норадреналин (Noradrenaline)	— <i>Bacillus mycoides</i> ; — <i>Bacillus subtilis</i> ; — <i>Escherichia coli</i> (K-12); — <i>Proteus vulgaris</i> ; — <i>Serratia marcescens</i>
Серотонин (Serotonin)	— <i>Escherichia coli</i> (K-12); — <i>Hafnia alvei</i> (NCIMB, 11999); — <i>Klebsiella pneumoniae</i> (NCIMB, 673); — <i>Lactobacillus plantarum</i> (FI8595); — <i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>cremoris</i> (MG 1363); — <i>Morganella morganii</i> (NCIMB, 10466); — <i>Streptococcus thermophilus</i> (NCFB2392)
ГАМК (GABA)	— <i>Bifidobacterium adolescentis</i> (DPC6044); — <i>Bifidobacterium angulatum</i> (ATCC27535); — <i>Bifidobacterium dentium</i> (DPC6333); — <i>Bifidobacterium infantis</i> (UCC35624); — <i>Lactobacillus brevis</i> (DPC6108); — <i>Lactobacillus buchneri</i> (MS); — <i>Lactobacillus paracasei</i> NFRI (7415); — <i>Lactobacillus plantarum</i> (ATCC14917); — <i>Lactobacillus reuteri</i> (100–23); — <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (YS9); — <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> (PR1); — <i>Monascus purpureus</i> (CCRC 31615); — <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i> (Y2)
Ацетилхолин (Acetylcholine)	<i>Lactobacillus plantarum</i>
Гистамин (Histamine)	— <i>Citrobacter freundii</i> ; — <i>Enterobacter</i> spp.; — <i>Hafnia alvei</i> (NCIMB, 11999); — <i>Klebsiella pneumoniae</i> (NCIMB, 673); — <i>Lactobacillus plantarum</i> (FI8595); — <i>Lactobacillus hilgardii</i> ; — <i>Lactobacillus mali</i> ; — <i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>cremoris</i> (MG 1363); — <i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>lactis</i> (IL1403); — <i>Morganella morganii</i> (NCIMB, 10466); — <i>Oenococcus oeni</i> ; — <i>Pediococcus parvulus</i> ; — <i>Streptococcus thermophilus</i>

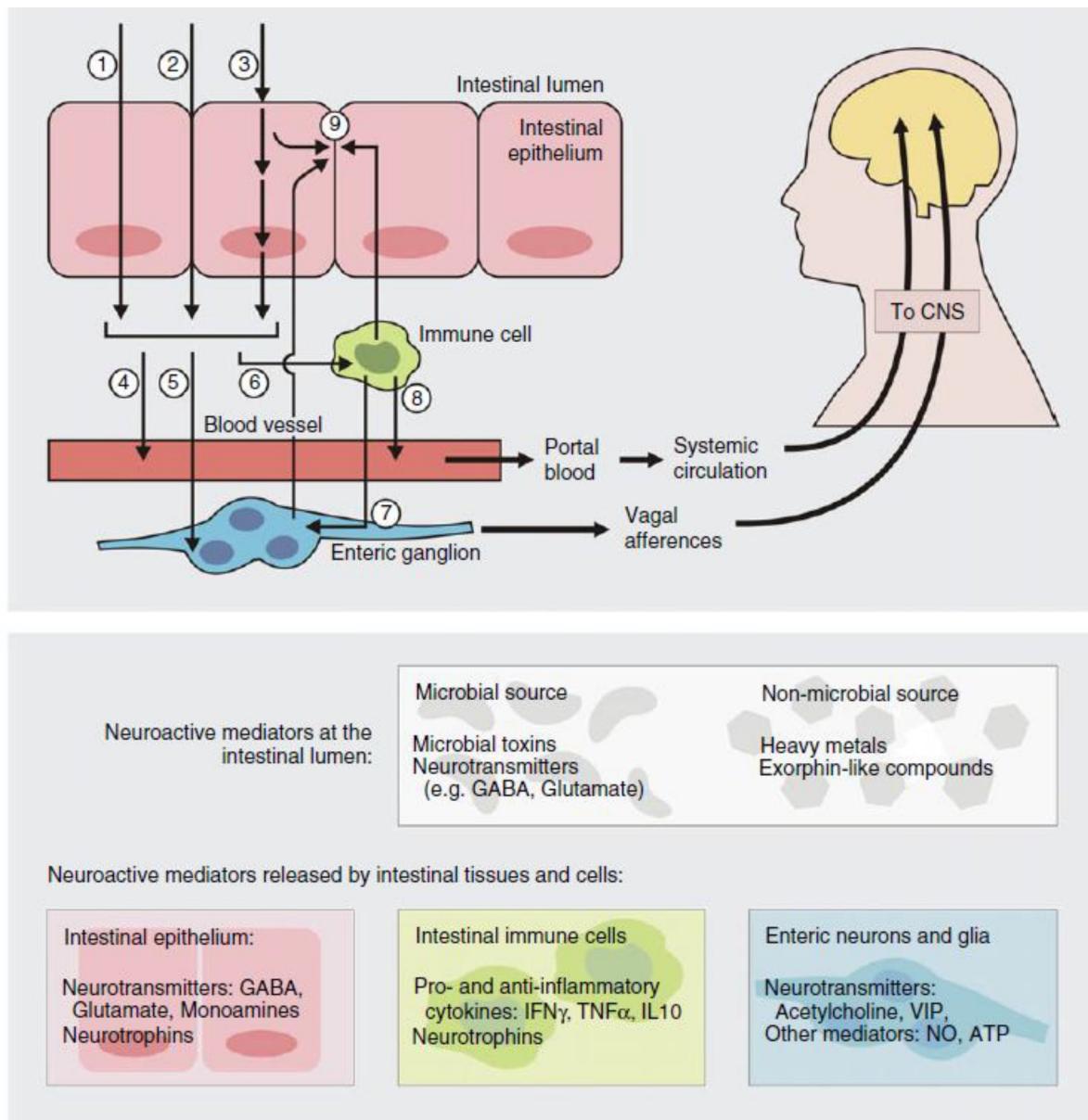
**Нейромедиатор
(Neurotransmitter)**

Штаммы бактерий (Bacterial Strain)

(*NCFB2392*)

Схема 41

Схема взаимодействия микробиоты кишечника, нервной системы и иммунной системы



Верхняя часть схемы (механизмы передачи сигналов от кишечника к ЦНС):

1. **Просвет кишечника (Intestinal lumen)** — место, где формируются различные биологически активные вещества.
2. **Эпителий кишечника (Intestinal epithelium)** — барьер, через который вещества могут проникать в кровоток.

3. **Иммунные клетки (Immune cell)** — участвуют в формировании иммунного ответа и выделении цитокинов.
4. **Кровеносная система:**
 - **Воротная вена (Portal vein)** — транспортирует вещества от кишечника к печени.
 - **Системный кровоток (Systemic circulation)** — разносит вещества по всему организму.
5. **Блуждающий нерв (Vagus nerve)** — один из основных путей передачи сигналов от кишечника к головному мозгу.
6. **Энтеральные ганглии (Enteric ganglion)** — узлы энтеральной нервной системы, координирующие работу кишечника.
7. **Передача сигналов в ЦНС (To CNS)** — итоговый этап, когда сигналы достигают головного мозга.

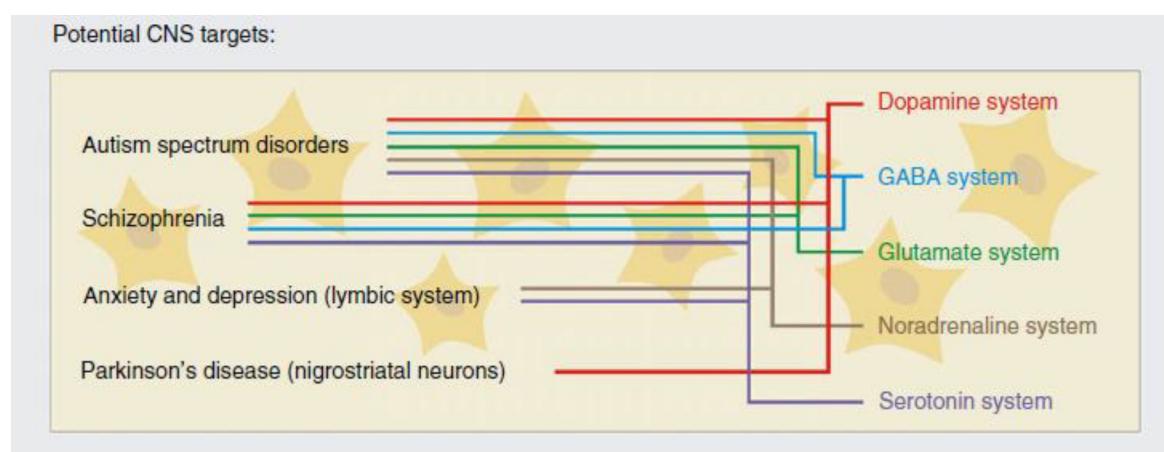
Источники нейромедиаторов:

- **Микробиом (Microbial source):** микробные токсины, нейротрансмиттеры (например, ГАБА, глутамат).
- **Немикробные источники (Non-microbial source):** тяжёлые металлы, экзорфинподобные соединения.

Вещества, выделяемые тканями кишечника:

- **Эпителий кишечника:** нейротрансмиттеры (ГАБА, глутамат, моноамины), нейротрофины.
- **Иммунные клетки кишечника:** про- и противовоспалительные цитокины (IFNy, TNFa, IL10), нейротрофины.
- **Энтеральные нейроны и глия:** нейротрансмиттеры (ацетилхолин, VIP), другие медиаторы (NO, ATP).

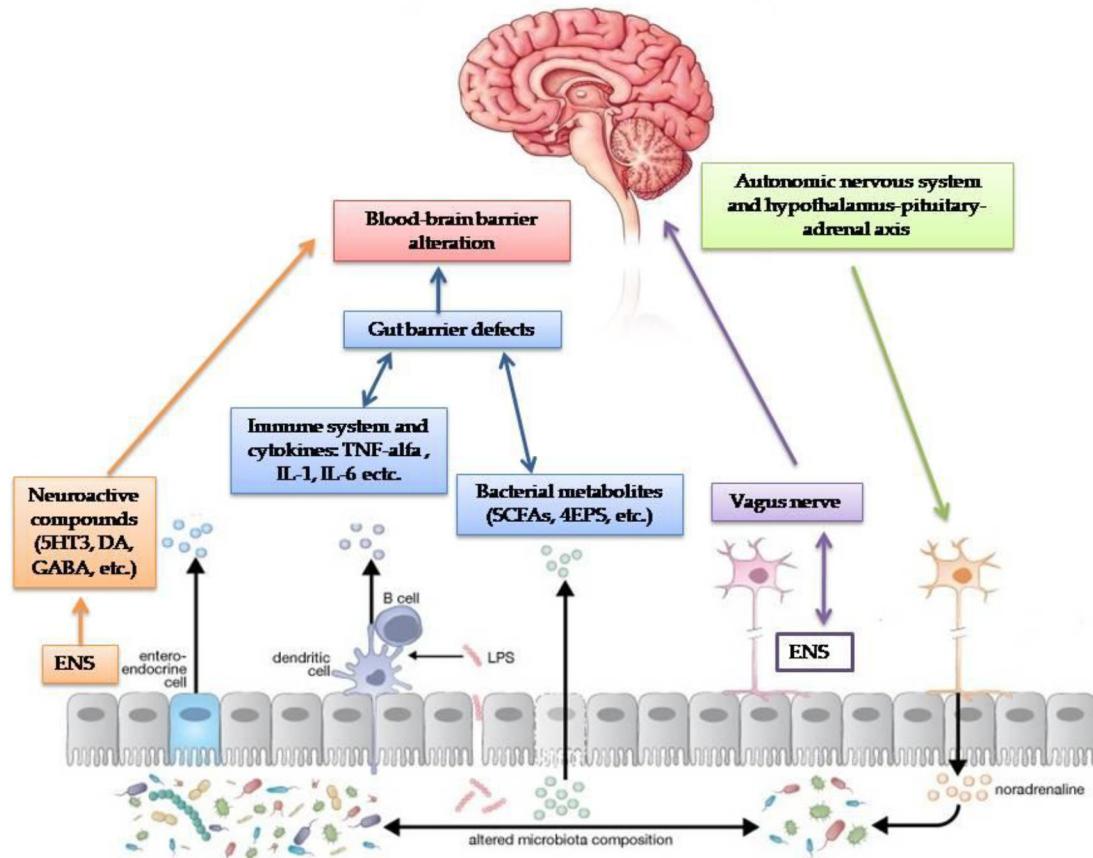
Потенциальные мишени в ЦНС (Potential CNS targets):



- **Допаминовая система (Dopamine system)** — связана с расстройствами аутистического спектра (Autism spectrum disorders).
- **ГАБА-система (GABA system)** — связана с шизофренией (Schizophrenia).
- **Глутаматная система (Glutamate system)** — связана с тревогой и депрессией (Anxiety and depression, лимбическая система).

- **Норадреналиновая система (Noradrenaline system)** — связана с болезнью Паркинсона (Parkinson's disease, нигростриatalные нейроны).
- **Серотониновая система (Serotonin system).**

Нижняя часть схемы (механизмы влияния кишечника на мозг):



1. **Изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера (Blood-brain barrier alteration)** — нарушение барьера может приводить к проникновению нежелательных веществ в мозг.
2. **Дефекты кишечного барьера (Gut barrier defects)** — нарушение целостности кишечного эпителия, приводящее к проникновению токсинов.
3. **Иммунная система и цитокины (Immune system and cytokines):**
 - **TNF-альфа (TNF-alfa), IL-1, IL-6** и другие — воспалительные медиаторы, влияющие на мозг.
4. **Нейроактивные соединения (Neuroactive compounds):**
 - **5HT₃, DA, ГАБА** и другие — вещества, влияющие на нервную систему.
5. **Метаболиты бактерий (Bacterial metabolites):**
 - **КЦЖК (SCFAs — short-chain fatty acids), 4EPS** и другие — продукты метаболизма микробиоты, влияющие на мозг.
6. **Блуждающий нерв (Vagus nerve)** — ключевой путь передачи сигналов от кишечника к мозгу.
7. **Энтеральная нервная система (ENS — enteric nervous system)** — «второй мозг», регулирующий работу кишечника и взаимодействующий с ЦНС.

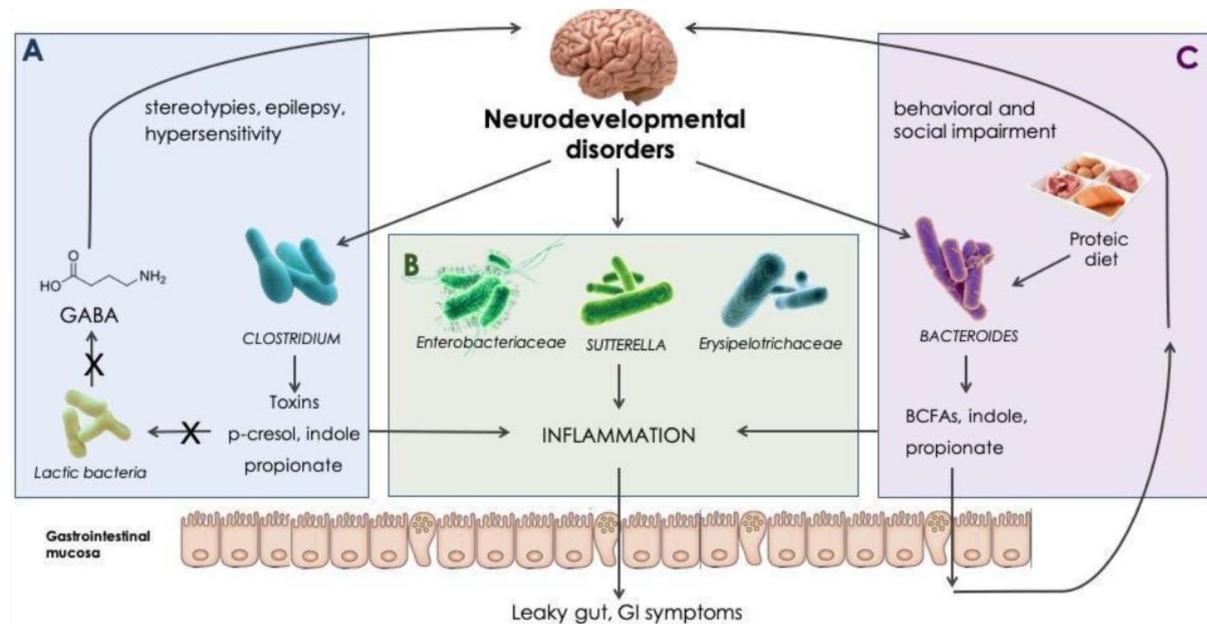
8. **Автономная нервная система и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (Autonomic nervous system and hypothalamus-pituitary-adrenal axis)** — системы, координирующие стрессовые реакции и гомеостаз.
9. **Изменение состава микробиоты (Altered microbiota composition)** — дисбиоз может приводить к нарушению работы кишечника и мозга.
10. **Норадреналин (Noradrenaline)** — нейромедиатор, участвующий в регуляции стресса и внимания.

Ключевые элементы:

- **Энтероэндокринные клетки (Enteroendocrine cell)** — клетки, выделяющие гормоны и медиаторы.
- **Дендритные клетки (Dendritic cell)** — иммунные клетки, участвующие в презентации антигенов.
- **В-клетки (B cell)** — клетки иммунной системы, продуцирующие антитела.
- **ЛПС (LPS — lipopolysaccharide)** — компонент клеточной стенки бактерий, вызывающий воспалительные реакции.

42,43

Схема взаимосвязи микробиоты кишечника, воспаления и нарушений развития нервной системы



Часть А (слева):

- **Стереотипии, эпилепсия, гиперчувствительность (stereotypies, epilepsy, hypersensitivity)** — симптомы, связанные с нарушениями развития нервной системы.
- **ГАБА (GABA)** — нейромедиатор, влияющий на нервную систему. Показано его взаимодействие с **молочнокислыми бактериями (Lactic bacteria)**.

- **Клостридии (Clostridium)** — выделяют токсины (**p-крезол, индол, пропионат** — p-cresol, indole, propionate), которые могут негативно влиять на нервную систему.
- **Желудочно-кишечная слизистая (Gastrointestinal mucosa)** — место взаимодействия микробов и организма.

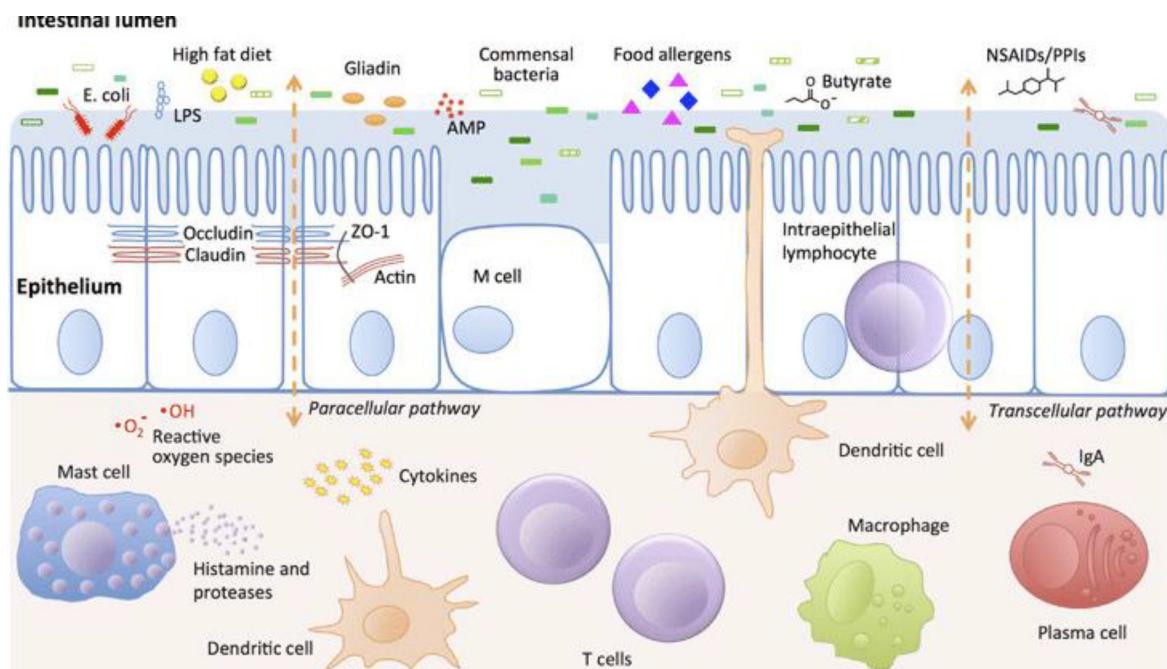
Часть В (центр):

- **Нарушения развития нервной системы (Neurodevelopmental disorders)** — центральный элемент схемы, связанный с воспалением и дисбалансом микробиоты.
- **Микроорганизмы, вызывающие воспаление:**
 - **Enterobacteriaceae** (энтеробактерии);
 - **Sutterella**;
 - **Erysipelotrichaceae**;
 - **Bacteroides** — produцируют **короткоцепочечные жирные кислоты (BCFAs)**, а также **индол и пропионат** (indole, propionate).
- **Воспаление (INFLAMMATION)** — ключевой механизм, связывающий микробиоту и нарушения в работе нервной системы.
- **Симптоматика со стороны ЖКТ (Leaky gut, GI symptoms)** — «проницаемый кишечник» и другие желудочно-кишечные симптомы, связанные с нарушением барьерной функции кишечника.

Часть С (справа):

- **Поведенческие и социальные нарушения (behavioral and social impairment)** — последствия нарушений развития нервной системы.
- **Белковая диета (Protein diet)** — фактор, влияющий на состав микробиоты и потенциально усугубляющий состояние.

Нижняя схема (строение кишечного эпителия и механизмы проникновения веществ):



- **Просвет кишечника (intestinal lumen)** — место нахождения различных факторов:
 - **E. coli, LPS (липпополисахариды)** — компоненты бактериальной стенки, вызывающие воспаление;
 - **Глиадин (Gliadin)** — белок злаков, способный нарушать барьерную функцию кишечника;
 - **Пищевые аллергены (Food allergens);**
 - **Нестероидные противовоспалительные препараты (NSAIDs) и ингибиторы протонной помпы (PPIs)** — лекарства, влияющие на кишечный барьер;
 - **Бутират (Butyrate)** — полезная короткоцепочечная жирная кислота, поддерживающая здоровье кишечника.
- **Эпителий (Epithelium)** — барьерная ткань кишечника, включающая:
 - **Окклюдин (Occludin), клаудин (Claudin), актин (Actin)** — белки, поддерживающие целостность эпителия;
 - **M-клетки (M cell)** — специализированные клетки эпителия.
- **Пути проникновения веществ:**
 - **Парацеллюлярный путь (Paracellular pathway)** — между клетками;
 - **Транцеллюлярный путь (Transcellular pathway)** — через клетки.
- **Иммунные клетки:**
 - **Тучные клетки (Mast cell)** — выделяют **реактивные формы кислорода (Reactive Oxygen species)**, гистамин и протеазы (**Histamine and proteases**);
 - **Дендритные клетки (Dendritic cell)** — участвуют в иммунном ответе;
 - **T-клетки (T cells);**
 - **Макрофаги (Macrophage);**
 - **Плазматические клетки (Plasma cell)** — производят иммуноглобулины (например, **IgA**).

- **Внутриэпителиальные лимфоциты (Intraepithelial lymphocyte)** — клетки иммунной системы в эпителии кишечника.
- **Цитокины (Cytokines)** — сигнальные молекулы, регулирующие воспаление.

Итог: схема иллюстрирует, как дисбаланс микробиоты кишечника, воспаление и нарушение барьерной функции ЖКТ могут приводить к **нарушениям развития нервной системы**, а также показывает ключевые механизмы взаимодействия микробов, эпителия и иммунной системы.

44,45

Автономная дисфункция (Otonomik disfonksiyon)

- **Повторяющееся покачивание / стереотипии:** моторная дингибиция, связана с допаминергической / нигростриatalной системой.
- **Крики / возбуждение / тревожность / пониженное настроение:** связаны с норадреналинергической и серотонинергической системами.
- **Нарушения дыхания:** дисбаланс ГАМК и глицина.
- **Нарушения сердечного ритма:** удлинение интервала QT, брадикардия, риск аритмии.
- **Нарушения терморегуляции:** дисфункция гипоталамической терморегуляции, периферические вазомоторные нарушения (холодные руки и ноги) — типичны.
- **Влияние на желудочно-кишечный тракт:** снижение моторики + дисбиоз + нарушение вагусной регуляции; характерны запоры, рефлюкс, аэрофагия.

Таблица 2. Распространённость желудочно-кишечных и нутриционных симптомов и диагнозов, сообщённых родителями (n = 983) девочек и женщин с синдромом Ретта по результатам структурированного опроса

Диагноз или симптом	Доля в группе, %
Проблемы с кормлением	81
Трудности с жеванием	56
Удлинённое время кормления (30–60 мин)	62
Трудности с глотанием	43
Подавление / рвотные позывы во время кормления	27
Желудочно-кишечные проблемы	92
Гастроэзофагеальный рефлюкс	39
Рвота или срыгивание	10
Пробуждение ночью с раздражительностью	16

Диагноз или симптом	Доля в группе, %
Гастропарез	14
<u>Запоры</u>	<u>80</u>
Напряжение при дефекации	69
Прохождение твёрдых каловых масс	61
Нарушения желчевыводящих путей	3
Холелитиаз	2
Дискинезия желчевыводящих путей	1
Нутриционные проблемы	47
Недостаточный набор веса, дефицит массы тела	38
Избыточный вес	9
Низкий рост	45
Скелетные проблемы	37
Низкий минеральный состав костей	17
Переломы костей	30
Судороги	81
Наличие симптомов на момент обследования	52

Желудочно-кишечные эпизоды (Gastrointestinal epizodlar)

- **Иммобилизация (92%):**
- боли в животе, газообразование, вздутие, задержка опорожнения желудка, воспаление желчевыводящих путей;
- **запоры (80%);**
- **гастроэзофагеальный рефлюкс (39%);**
- **недостаточный набор веса — мальнутриция;**
- **нарушения жевания и глотания (43%);**
- **удлинение времени приёма пищи;**
- **вздутие живота (50%).**

Гастроинтестинальные симптомы

- Ночные смехи
- Нарушения сна
- Пробуждение ночью со смехом, смех при засыпании

Гастроэнтерология и питание

Дисмоторность (нарушение моторики)

Боли и дискомфорт в животе обычно вызваны:

- рефлюксом;
- вздутием;
- замедленным опорожнением желудка;
- заболеваниями желчевыводящих путей;
- запорами.

Эти состояния можно диагностировать и лечить эмпирически (см. разделы ниже).

Проявления:

- чувство переполнения живота (при запорах или вздутии);
- раздражительность (при рефлюксе или запорах);
- ночные пробуждения (при рефлюксе или запорах);
- выгибание спины (при рефлюксе);
- явный рефлюкс или рвота;
- отрыжка (при рефлюксе или заглатывании воздуха).

Следует рассмотреть дисфункцию желчного пузыря (диагностика — УЗИ брюшной полости). При симптоматических камнях в желчном пузыре или дискинезии желчевыводящих путей может потребоваться хирургическое вмешательство (холецистэктомия).

Запоры

Очень распространённая проблема. В долгосрочном лечении часто используют слабительные:

- полиэтиленгликоль;
- гидроксид магния;
- глицериновые или бисакодиловые суппозитории.

Цель — один мягкий стул в день.

Рефлюкс

Также очень распространённая проблема. Применяются:

- ингибиторы протонной помпы;
- H2-блокаторы.

Может потребоваться консультация гастроэнтеролога для исключения осложнений:

- эзофагита;
- язвы;
- стриктур;
- пищевода Барретта.

Недостаточный набор веса

Усталость и раздражительность могут быть признаками того, что не удовлетворяются пищевые потребности. Рекомендуется:

- использовать высококалорийные продукты (масла, сиропы, авокадо);
- проконсультироваться с гастроэнтерологом и диетологом;
- рассмотреть установку гастростомы для поддержания роста.

Важно: использование гастростомы не исключает возможность кормления через рот, если оно безопасно.

Для отслеживания роста используйте графики ВОЗ/ЦКЗ (CDC/WHO) или специальные графики для РТТ (RTT-specific growth charts).

Недостаток кальция/витамина D

- Обеспечьте дополнительный приём витамина D: 600–1000 МЕ в день или больше.
- Целевые уровни витамина D в сыворотке крови: 30–40 нг/мл (25-ОН-витамин D).
- Обеспечьте достаточное потребление кальция с молочными продуктами в соответствии с возрастом:
 - 1–3 года: 700 мг/день;
 - 4–8 лет: 1000 мг/день;
 - 9–18 лет: 1300 мг/день;
 - 19 лет и старше: 1000 мг/день.
 - 240 мл (8 унций) молока или йогурта содержат 300 мг кальция.

Удлинённое время кормления

Длительное кормление (более 30 минут) может ухудшать качество жизни пациента и его семьи. Это может быть показанием к установке гастростомы.

Трудности с жеванием/глотанием

Требуется консультация соответствующего специалиста или гастроэнтеролога, если есть риск аспирации (кашель, удышье, рвота во время кормления или не объяснённая пневмония). В некоторых случаях могут помочь загустители для жидкостей, чтобы предотвратить аспирацию. В тяжёлых случаях может потребоваться установка гастростомы.

Гастроинтестинальные симптомы (перечень мер)

- Запоры
 - Увеличение клетчатки в рационе
 - Пребиотики
 - Слабительные
 - Физическая активность (по возможности)

49,50,51

Желудочно-кишечные симптомы (Gastrointestinal semptomlar):

- Нарушения питания (Beslenme anormallikleri);
- Нарушения глотания и моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта (Yutma bozuklukları ve üst gastrointestinal sistemin hareket bozuklukları iyi belgelenmiştir);
- Часто встречается гастроэзофагеальный рефлюкс (Gastroözofageal reflü sık görülür).

Питание (BESLENME) / Диета (DİYET)

Синдром Ретта — питание (Rett sendromu — Beslenme):

- **Поддержка питания (Beslenme desteği)** — право каждого ребёнка (Her çocuğun hakkı);
- **Лечение питанием (Beslenme tedavisi)** — необходимо для пациента (Gerekli hasta);
- **Достаточное потребление:**
 - калорий (Kalori);
 - жиров (Yağ);
 - белка (Protein);
 - клетчатки (Lif!);
- **Подходящие способы питания (Uygun yol):**
 - через рот (Ağız);
 - с использованием PEG-зонда (PEG);
- **Подходящие индивидуальные решения (Uygun i).**

Примечание: «Otizmden öğrendiklerimiz!!!» — «Чему мы научились из опыта работы с аутизмом!!!»

52,53,54

Молоко (Süt)

- Казеин (Kazein)
 - Запоры (Kabızlık)
 - Газы (Gaz)
 - Боли в животе (Karın ağrısı)
 - Гастроэзофагеальный рефлюкс (Gastro-özefagial reflü)
 - Фекальный кальпротектин (Fekal kalprotektin)

Источники:

- Iacono G. Непереносимость коровьего молока и хронические запоры у детей. N Engl J Med 1998;339:1100–4.
- Crowley ET. Вызывает ли молоко запоры? Перекрёстное диетическое исследование. Nutrients 2013;5:253–66.

Молоко (Süt)

- Казеин (Kazein) замедляет опорожнение желудка и прохождение пищи по кишечнику (Mide boşalma ve barsak geçiş süresini uzatır).

- Запоры, устойчивые к лечению (11 месяцев — 6 лет) (Kabızlığı olan (tedaviye dirençli) (11 ay–6y)):
 - У 44 из 66 детей запоры прошли после исключения молока из рациона (Sütün diyetten çıkarılması ile 44/66 çocukta kabızlık düzeltmiş).
 - При добавлении молока в рацион запоры возвращались в течение 2 недель (Sütün diyete eklenmesiyle 2 hafta içinde tekrar kabızlık).
 - Исследование проводилось по методу «двойное слепое плацебо-контролируемое» (Çift kör plasebo kontrollü).
- Запоры, устойчивые к лечению (18 месяцев — 12 лет) (Kabızlık (tedaviye dirençli) (18 ay–12 y)):
 - Исключение молока из рациона (Sütün diyetten çıkarılması).
 - Улучшение состояния за 2 недели (2 haftada kabızlık düzelseme).
 - Исследование проводилось по методу «двойное слепое» (Çift kör).

Источники:

- Iacono G. Непереносимость коровьего молока и хронические запоры у детей. N Engl J Med 1998;339:1100–4.
- Crowley ET. Вызывает ли молоко запоры? Перекрёстное диетическое исследование. Nutrients 2013;5:253–66.

Оценка, диагностика и лечение желудочно-кишечных расстройств у людей с расстройствами аутистического спектра: консенсусный отчёт (Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals With ASDs: A Consensus Report)

Аннотация (Abstract):

Расстройства аутистического спектра (PAC) — распространённые и клинически разнородные нарушения развития нервной системы. Желудочно-кишечные расстройства и связанные с ними симптомы часто встречаются у людей с PAC, однако ключевые вопросы, такие как распространённость и оптимальное лечение этих состояний, изучены недостаточно.

Основная сложность в выявлении и характеристике желудочно-кишечной дисфункции у людей с PAC — трудности в общении, с которыми сталкиваются многие пациенты.

Многопрофильная группа экспертов проанализировала медицинскую литературу с целью разработки рекомендаций по диагностике и лечению желудочно-кишечных проблем у этой группы пациентов. Группа пришла к выводу, что основанные на доказательствах рекомендации пока недоступны.

Консенсус экспертов заключается в том, что люди с PAC заслуживают такого же тщательного подхода и стандарта медицинской помощи при диагностике и лечении желудочно-кишечных расстройств, как и пациенты без PAC.

Медицинские работники должны учитывать, что проблемное поведение у пациентов с PAC может быть основным или единственным симптомом основного заболевания, в том числе некоторых желудочно-кишечных расстройств. Для таких пациентов наиболее эффективным может быть сочетание поведенческой и медицинской помощи.

Определены приоритетные направления будущих исследований для улучшения понимания и лечения желудочно-кишечных расстройств у людей с РАС.

Источник: Pediatrics 2010;125:S1–S18.

55,56,57

TABLE 2. Поведение, которое может быть маркером абдоминальной боли или дискомфорта у людей с РАС (ASD — расстройства аутистического спектра)

Вокальное поведение	Моторное поведение	Изменения в общем состоянии
— Частое проницание горла, глотание, тики и т. д. — Крики — Плач «без всякой причины» — Вздохи, стоны — Moaning, groaning (стон, мычание) — Задержанная эхолалия с упоминанием боли или желудка (например, ребёнок повторяет фразу «Болит животик?», которую ему сказала мама) — Прямые высказывания («Болит животик», «Ой», «Больно» и т. д. с указанием на область живота)	— Гrimасы на лице — Скрежетание зубами — Вздрагивание — Постоянное поедание/питьё/глотание («grazing» — поведение типа «пастись») — Прикусывание, жевание одежды (манжеты рубашки, воротник и т. д.) — Давление на живот (опора на мебель, раковину и т. д.) — Растирание живота — Постукивание пальцами по горлу — Необычные позы (выдвижение челюсти, напряжение шеи, прогиб спины, стимуляцию) — странное положение рук, искашение положения туловища/туловищного отдела, чувствительность к прикосновениям в области живота, вздрогивание) — Ажитация (хождение туда-сюда, прыжки) — Увеличение повторяющихся действий — Самоповреждающее поведение (кусание, удары по лицу, удары головой) — Агрессия (внезапное проявление или усиление)	— Нарушения сна: трудности с засыпанием, поддержанием сна — Повышенная раздражительность (чрезмерная реакция на требованиям, которые обычно вызывают адекватную реакцию (оппозиционное поведение)

Казеин и кишечник (Kazein-bağırsak)

- **Опиоидные рецепторы кишечника (Barsak opioid reseptörleri — μ -опиоидные рецепторы)** — участвуют в регуляции:
 - Моторики (Motilite);
 - Выработки слизи (Mukus üretimi);
 - Выработки гормонов (Hormon üretimi).
- **Находятся в энтеральных нейронах и эпителиальных клетках кишечника (Enterik nöronlarda ve epitel hücrelerinde bulunur).**

BCM (Beta-casomorphins)

- **Пептиды в кровотоке → воспалительная реакция → нейровоспаление (Dolaşimdaki peptidler → inflamatuar yanıt → Nöroinflamasyon).**
- **Воспаление стенки кишечника (Bağırsak duvarında inflamasyon):**
 - Активность миелопероксидазы (Myeloperoksidaz aktivite);
 - Иммуноглобулины: IgE, IgG, IgG1, IgG2a;
 - Интерлейкин-4 (IL-4);
 - Моноцитарный хемотаксический белок 1 (MCP-1 — Monosit kemotaktik protein 1);
 - Толл-подобные рецепторы (Toll-like reseptör — TLR-4, TLR-2);
 - Высвобождение гистамина (Histamin salınımı);
 - Лейкоцитарная инфильтрация (с участием эозинофилов) в клетках кишечника (Lökosit infiltrasyonu (eosinofil) (intestinal hücrelerde));
 - Дипептидилпептидаза 4 (Dipeptidil peptidaz 4);
 - Образование слизи в кишечнике (Bağırsakta mukus oluşumu).

Источники:

- Noni I. «Высвобождение бета-казоморфинов 5 и 7 при имитационном желудочно-кишечном пищеварении вариантов бычьего бета-казеина и молочных смесей для младенцев». Food Chem, 2008, 110:897–903.
- Ooke-Taylor. «Систематический обзор желудочно-кишечных эффектов A1 в сравнении с A2 бета-казеином». Advances in nutrition (Bethesda, Md.), том 8, № 5, стр. 739–748, doi:10.3945/an.116.0.

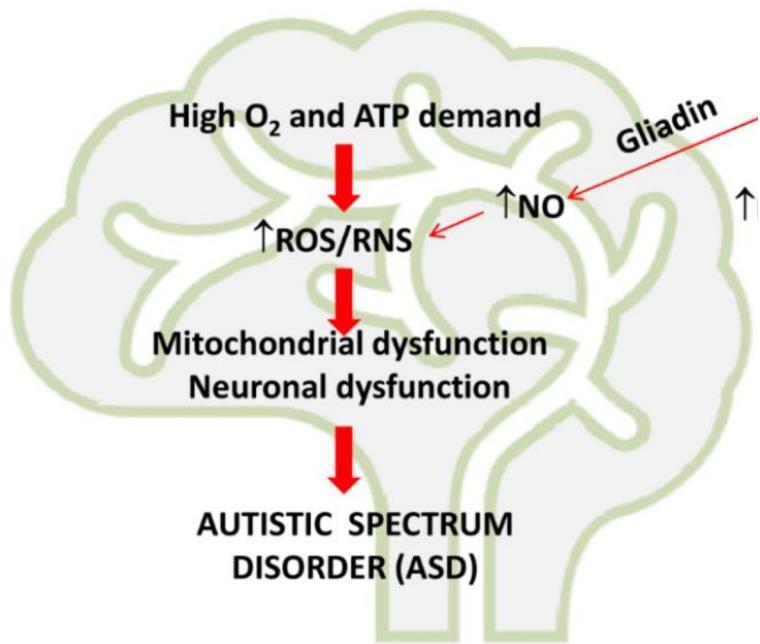
Схема воздействия BCM (бета-казоморфинов)



BCM влияет на:

- Регуляцию роста раковых клеток (Modulate cancer cell growth);
- Подавление секреции инсулина (Inhibit insulin secretion);
- Усугубление симптомов аутизма (Potentiates Autism);
- Защитный эффект для почек и сердца (Reno and cardio protective effect);
- Рост Т-клеток (T-cell growth);
- Активацию высвобождения ЛПНП (при сердечно-сосудистых заболеваниях) (Activates Heard disease LDL release);
- Контроль гуморального иммунитета (Control humoral immunity);
- Изменение врождённого иммунитета (Alters innate immunity);
- Стимуляцию пролиферации клеток (Stimulates cell proliferation);
- Стимуляцию роста нейритов (Stimulates neurite growth);
- Синдром внезапной смерти (Sudden death syndrome);
- Регуляцию метаболизма при диабете (Directs diabetes metabolism);
- Повышение уровня антиоксидантов (Increases antioxidant levels);
- Подавление оксидативного стресса (Suppress oxidative stress);
- Влияние на пролактин и окситоцин (Effects prolactin & oxytocin).

Глютен и его роль в патофизиологии аутизма



Патофизиология аутизма связана с оксидативным стрессом:

- Увеличение количества свободных радикалов (Serbest radikallerde artış);
- Увеличение перекисного окисления липидов (Lipid peroksidasyonunda artış);
- Снижение уровня глутатиона и антиоксидантных ферментов (Glutatyon, antioksidan enzimlerde azalma);
- Увеличение оксидативного стресса через N₂O (N₂O aracılı oksidatif strest artma);
- Повышение уровня NO (NO seviyelerinde artma);
- Влияние на кишечное воспаление и микробиом (NO intestinal inflamasyon-mikrobiyota düzenlenmesi).

Схема нарушений:

- Высокий уровень кислорода и потребность в АТФ (High O₂ and ATP demand);
- Влияние глиадина (Gliadin);
- Образование ТROS/RNS (активные формы кислорода и азота);
- Дисфункция митохондрий и нейронов (Mitochondrial dysfunction, Neuronal dysfunction);
- Расстройство аутистического спектра (ASD) (Autistic Spectrum Disorder).

Источник: Sweeten, T.L.; Posey, D.J.; Shankar, S.; McDougle, C.J. «Высокая продукция оксида азота при расстройстве аутистического спектра: возможная роль интерферона-гамма». Biol. Psychiatry, 2004, 55, 434–437.

Диета с исключением казеина и глютена (казеин-глютен диета)

Цели диеты:

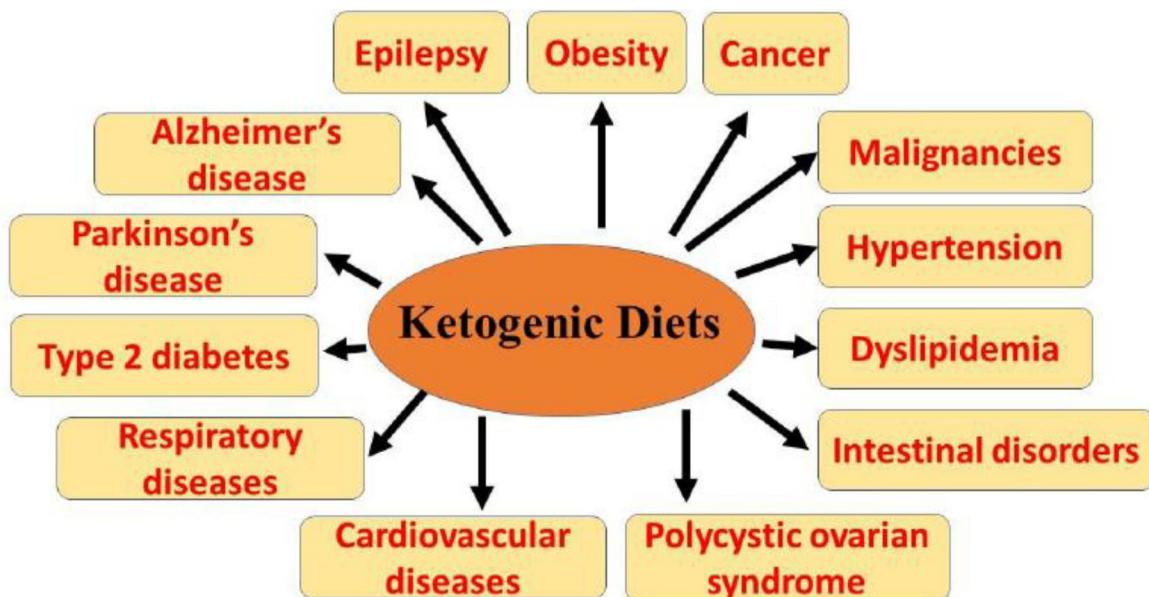
- Снижение количества экзоорфинов (Ekzorfinleri azaltmak) — пептидов с опиоидной активностью;
- Снижение опиоидного эффекта (Opioid etkileri azaltmak);
- Снижение проницаемости кишечника (Bağırsak geçirgenliğini azaltmak);
- Изменение кишечной флоры (Bağırsak flora değiştirmek);
- Снижение попадания вторичных пептидов в кровоток (İkincil peptidlerin dolaşımı geçişini azaltmak).

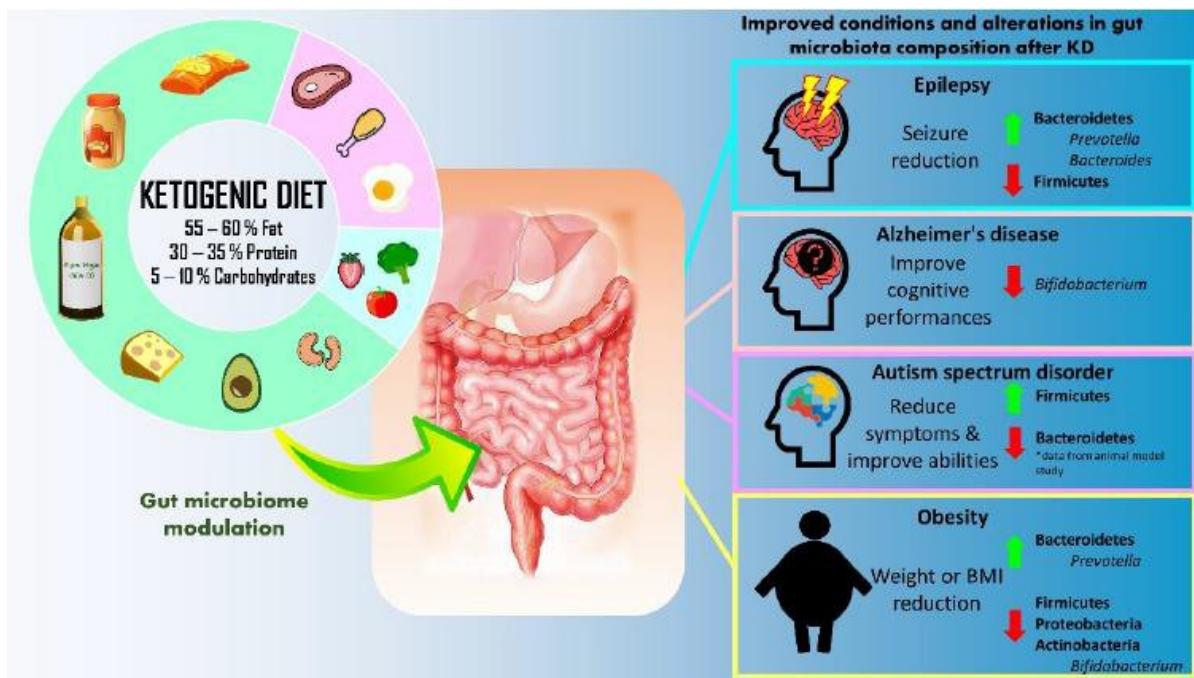
Эффекты, на которые направлена диета:

- Прооксидантное действие (Pro-oksidan);
- Нейровоспаление (Nöroinflamasyon);
- Кишечное воспаление (İntestinal inflamasyon);
- Иммунный ответ (İmmun yanıt).

61,62,63

1. Схема применения кетогенной диеты





Кетогенная диета применяется при следующих заболеваниях:

- эпилепсия (Epilepsy);
- ожирение (Obesity);
- рак (Cancer);
- болезнь Альцгеймера (Alzheimer's disease);
- злокачественные новообразования (Malignancies);
- болезнь Паркинсона (Parkinson's disease);
- гипертония (Hypertension);
- диабет 2 типа (Type 2 diabetes);
- респираторные заболевания (Respiratory diseases);
- сердечно-сосудистые заболевания (Cardiovascular diseases);
- нарушения работы кишечника (Intestinal disorders);
- синдром поликистозных яичников (Polycystic ovarian syndrome);
- дислипидемия (Dyslipidemia).

Состав кетогенной диеты:

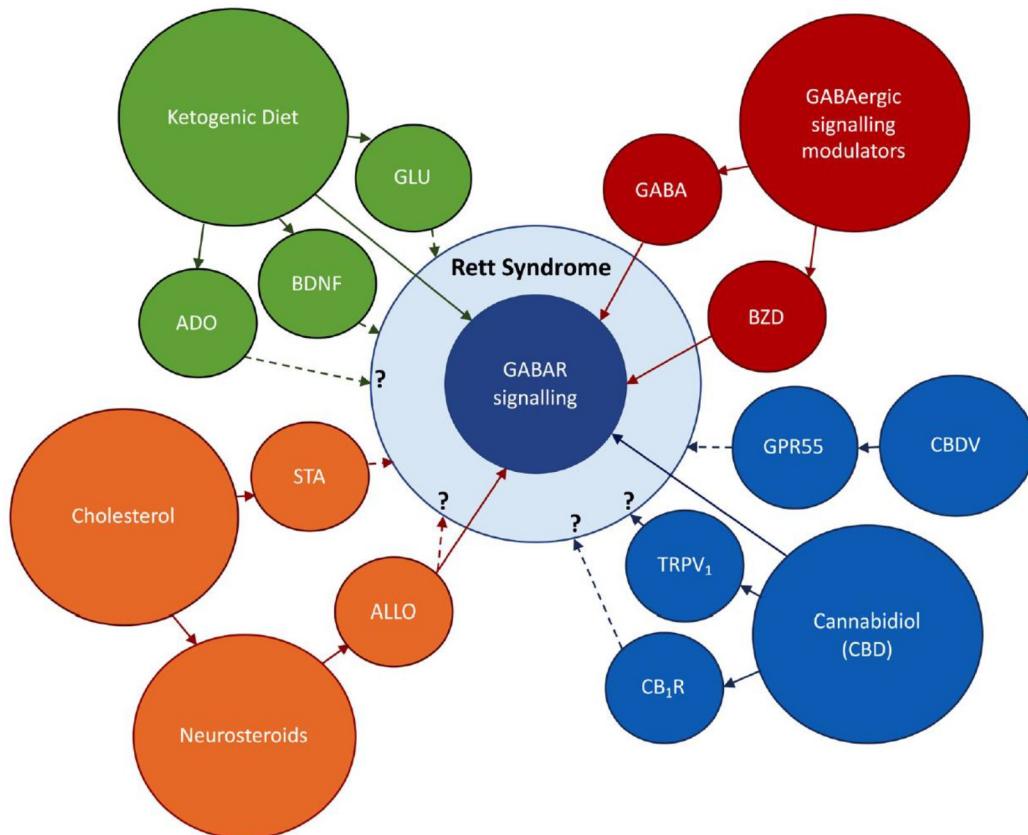
- жиры: 55–60%;
- белки: 30–35%;
- углеводы: 5–10%.

Эффекты кетогенной диеты:

- **при эпилепсии** — снижение частоты приступов (Epilepsy — reduction);
- **при болезни Альцгеймера** — улучшение когнитивных функций (Alzheimer's disease — improve cognitive performances);

- при **расстройствах аутистического спектра** — уменьшение симптомов и улучшение способностей (Autism spectrum disorder — Reduce symptoms & improve abilities);
- при **ожирении** — снижение веса или индекса массы тела (Obesity — Weight or BMI reduction);
- **модуляция микробиома кишечника** (Gut microbiome modulation).

2. Схема взаимодействия компонентов при синдроме Ретта



Центральным элементом схемы является «GABAergic signalling» (передача сигналов через ГАМК-рецепторы). Вокруг него расположены ключевые элементы, влияющие на синдром Ретта (Rett Syndrome):

- **Модуляторы ГАМК-ергической передачи (GABAergic signalling modulators):**
 - ГАМК (GABA);
 - BDNF (фактор роста нервов);
 - BZD (бензодиазепины).
- **Компоненты, связанные с холестерином и нейростероидами:**
 - холестерин (Cholesterol);
 - нейростероиды (Neurosteroids).
- **Рецепторы и белки:**
 - ALLO (аллостерические модуляторы);
 - STA;
 - TRPV₁ (рецептор транзиентного рецепторного потенциала);
 - CB₂R (каннабиноидный receptor 2 типа).

- **Каннабидиол (Cannabidiol, CBD) и связанные соединения:**
 - CBDV (аналог каннабидиола);
 - GPR55 (G-протеинсвязанный receptor).
- **Аминокислоты и другие вещества:**
 - GLU (глутамат);
 - ADO (аденозин).

3. Диагностика для назначения лечения

Для назначения лечения необходимо поставить диагноз. Для этого:

1. Использовать результаты экспериментов на животных — они могут быть применимы в клинической практике («Hayvan deneyleri — klinik geri döndürülebiliyor»).
2. Собрать подробный анамнез (Ayrıntılı anamnez), включая:
 - период здоровья (Sağlıklı periyod);
 - время начала жалоб (Şikayetlerin başlangıç zamanı).
3. Учесть стереотипные движения (El stereotipileri).
4. Проанализировать зрительный контакт (Göz teması).

64,65,66

Отслеживание и лечение (Takip-Tedavi)

1. Первоочередное — выявление проблем:

- **Физический осмотр:**
 - измерение роста, веса, окружности головы (с учётом перцентиелей);
 - оценка работы систем организма (дыхательная, сердечно-сосудистая, абдоминальная и др.).
- **Вопросы, касающиеся:**
 - поведения;
 - сна;
 - судорог;
 - дыхания;
 - питания;
 - симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта.

2. Первоочередное — выявление проблем:

- **Проведение тестов:**
 - **Анализ крови:**
 - уровень витаминов, микроэлементов, функции печени и почек;
 - метаболические тесты (карнитин, аминокислоты, лактат, аммиак);
 - эндокринные тесты.
- **Часто встречается дефицит витаминов и минералов, связанный с особенностями питания:**
 - дефицит В12, фолиевой кислоты, железа, цинка.

Личные рекомендации (Kişisel Öneriler)

- **Для улучшения когнитивных функций:**
 - омега-3, цитиколин-холин.
- **Для поддержки митохондрий и снижения окислительного стресса:**
 - коэнзим Q10, карнитин, креатин, ресвератрол, NAC, куркумин;
 - метформин (выделено как особенно важное средство).
- **Оценка питания:**
 - провести анализ рациона.
- **Поддержка микрофлоры кишечника:**
 - пре- и пробиотики, клетчатка, слабительные средства.
- **При нарушениях сна:**
 - мелатонин.
- **При тревожности и беспокойстве:**
 - CBD, 5-HTP.

67,68,69