

## ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ФАРМАКОТЕРАПИИ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА: БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

### Обзор

© 2023 И.С. Бокша\*, Т.А. Прохорова, О.К. Савушкина, Е.Б. Терешкина, Г.Ш. Бурбаева

*ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»,  
115522 Москва, Россия; электронная почта: boksha\_irina@mail.ru*

Поступила в редакцию 01.11.2022

После доработки 24.11.2022

Принята к публикации 25.11.2022

Расстройства аутистического спектра (РАС) – это высоко гетерогенные нейроонтогенетические заболевания, вызываемые сложным взаимодействием многочисленных генетических факторов и факторов внешней среды, приводящим к нарушениям формирования нервной системы на ранних этапах развития. В настоящее время отсутствуют общепринятые фармакологические методы лечения нарушений социальной коммуникации и ограниченных и повторяющихся моделей поведения, так называемых ядерных симптомов РАС. В качестве причин неудач клинических испытаний фармакотерапии РАС рассматриваются, в частности, недостаток знаний о биологических основах РАС, отсутствие клинически значимых биохимических параметров, отражающих нарушение сигнальных молекулярных каскадов, управляющих развитием и функционированием нервной системы, и отсутствие методов выделения гомогенных по клиническим и биологическим показателям подгрупп больных. В настоящем обзоре рассмотрены возможности применения дифференцированного клиничко-биологического подхода к целевому поиску фармакотерапии РАС с акцентом на биохимические маркеры, связанные с РАС, и попытки стратификации пациентов по биохимическим показателям. Обсуждается использование подхода «мишень-ориентированная терапия и оценка состояния мишени до лечения и в процессе лечения для возможного выделения больных с положительным ответом на лечение» на примере опубликованных результатов клинических испытаний. Сделан вывод о том, что выявление биохимических показателей для выделения подгрупп больных РАС требует проведения исследований на больших выборках, отражающих клиническое и биологическое разнообразие больных с РАС, и использования единых подходов для проведения подобных исследований. Комплексный подход, включающий клинические наблюдения, клиничко-психологическую оценку поведения пациентов, изучение анамнеза и составление индивидуальных молекулярных профилей, должен стать новой стратегией для стратификации и выделения подгрупп пациентов с РАС для клинических испытаний фармакотерапии, а также для оценки её эффективности.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** расстройства аутистического спектра, фармакотерапия, биомаркеры, молекулярные мишени.

**DOI:** 10.31857/S0320972523030028, **EDN:** QWDYQR

### ВВЕДЕНИЕ

Расстройства аутистического спектра (РАС) – это гетерогенные многофакторные нарушения

развития нервной системы (нейроонтогенеза), при которых общими характеристиками фенотипа являются нарушения социального взаимодействия, общения и стереотипное поведение

Принятые сокращения: АВП – аргинин-вазопрессин; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; МРС – магнитно-резонансная спектроскопия; 5-МТГФ – 5-метилтетрагидрофолат; ОТ – окситоцин; ОTR – рецептор окситоцина; РАС – расстройства аутистического спектра; РКИ – рандомизированные контролируемые испытания; СМЖ – спинномозговая жидкость; X-ФРА – синдром ломкой X-хромосомы; Akt – RAS-alpha серин-треониновая протеинкиназа; CARS – шкала оценки детского аутизма; E/I – равновесие возбуждения/торможения; FMRP – белок, ассоциируемый с синдромом ломкой X-хромосомы; FR – рецептор фолата; FRab – аутоантитела к рецептору фолата; Glx – суммарная концентрация глутамин + глутамат; 5-НТ – серотонин; 5-НТТ – белок-переносчик серотонина; mTOR – протеинкиназа, механистическая мишень рапамицина у млекопитающих.

\* Адресат для корреспонденции.

(так называемые ядерные симптомы РАС). С клинической точки зрения, РАС представляют собой неоднородную группу расстройств, включающих различные нозологические дефиниции по Международной классификации болезней (МКБ-10): синдром Аспергера, детский аутизм, атипичный аутизм, гиперактивное расстройство, сочетающееся с умеренной умственной отсталостью и стереотипными движениями, другие дезинтегративные расстройства детского возраста – всё это обозначается в западных клиничко-биологических исследованиях термином «идиопатический аутизм». РАС также встречаются при многих хромосомных и генетических синдромах, включая моногенные, и эти формы называют синдромными РАС [1, 2].

РАС характеризуются широким диапазоном и гетерогенностью проявлений, что связано с разными этиологическими факторами и различной нейробиологической основой [3]. В клинической практике диагноз РАС выставляется на основании картины клинических симптомов без определения этиологии, а в случае синдромных форм диагноз РАС сопутствует основному и подтверждается генетическими анализами. Ключевые нейробиологические механизмы РАС при постановке диагноза определить очень сложно.

В патогенез РАС вносят вклад многочисленные генетические факторы, предопределяющие нейроонтогенетические нарушения. Также велик вклад влияния факторов внешней среды, когда сложное взаимодействие различных факторов приводит к нарушениям формирования нервной системы на ранних этапах развития. Нейробиологические нарушения включают аномальную активность сигнальных каскадов, участвующих в росте и дифференцировке нервной ткани, запуск аутоиммунных процессов, развитие окислительного стресса, нарушения функционирования и взаимодействия нейромедиаторных систем. С помощью ряда экспериментальных платформ обнаружены ключевые узлы нарушений в основных компонентах сигнальных каскадов, связанных с развитием нейронов и передачей импульсов между ними, метаболизмом и поддержанием гомеостаза, к которым «сходятся» биохимические пути или которые имеют место при различных РАС, а также с регуляцией иммунной системы и нейровоспалением [4].

Несмотря на интенсивные исследования и существенный прогресс в изучении этиологии и патогенеза РАС, на сегодняшний день отсутствуют эффективные лекарственные препараты для воздействия на ядерные симпто-

мы РАС. Возможности фармакотерапии РАС сводятся в основном к облегчению симптомов патологических состояний, сопутствующих РАС (эпилептических припадков, нарушений поведения и сна).

Недавний метаанализ данных по 41 лекарственному средству и 17 пищевым добавкам из 125 рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) ( $n = 7450$  участников среди детей/подростков (средний возраст 8,2 года)) и 18 РКИ ( $n = 1104$  участников среди взрослых (средний возраст 24,6 года)) [5] показал, что по меньшей мере один из ядерных симптомов поддается коррекции у детей/подростков действием следующих препаратов: арипипразол (трудности в общении и стереотипное поведение), атомoksetин (стереотипное поведение), буметанид (стереотипное поведение) и рисперидон (трудности в общении, стереотипное поведение). Что касается взрослых пациентов, улучшение в домене стереотипное поведение отмечалось при приеме флуоксетина, флувоксамина, окситоцина (ОТ) или рисперидона, однако рисперидон, сульфорафан, баловаптан и ОТ не оказались эффективными в отношении тяжести ядерных симптомов аутизма в целом, хотя при применении сульфорафана была отмечена тенденция к улучшению. Кроме того, были отмечены некоторые признаки улучшения при применении карнозина, галоперидола, фолиевой кислоты, гуанфацина, омега-3-жирных кислот, пробиотиков, сульфорафана, тидеглусиба и вальпрата. Достоверность этих оценок была низкой, за исключением ОТ (умеренная). Лекарства существенно различались по степени облегчения тяжести сопутствующих симптомов и побочным эффектам [5].

Таким образом, хотя некоторые лекарства из обширного списка препаратов с совершенно разными мишенями и механизмами действия и оказались способными воздействовать на ядерные симптомы, этот эффект может быть вторичным по отношению к снижению тяжести сопутствующих симптомов, а результаты исследований плохо воспроизводятся.

Исследования в области психофармакологии при РАС сталкиваются с такими основными препятствиями, как гетерогенность этиологии и, как следствие, большая индивидуальная вариабельность в клинических реакциях и побочных эффектах в популяции больных РАС [6] и отсутствие поддающихся количественной оценке идентифицированных и верифицированных биохимических параметров, отражающих нарушение сигнальных

молекулярных каскадов, управляющих развитием и функционированием нервной системы [7, 8]. Поэтому, очевидно, почему до сих пор отсутствует универсальный лекарственный препарат, направленный на облегчение тяжести ядерных симптомов аутизма.

В качестве причин неудач большинства клинических испытаний лекарственных препаратов для лечения основных симптомов РАС также рассматривают недостаток знаний о биологических основах РАС (т.е. отсутствие чётко определённых мишеней лечения), отсутствие объективных диагностических биомаркеров, маркеров для предсказания результата лечения и мониторинга и единых подходов к стратификации (отбору групп) больных при клинических исследованиях. Использование «универсального» подхода к лечению (т.е. применение одинаковой терапии у пациентов с недифференцированными формами РАС) и к оценке клинических изменений при лечении негативно сказывается на итогах клинических испытаний [9–15].

Кроме того, существенным аспектом биологических исследований РАС является необходимость учёта возраста больных. При постановке диагноза РАС важно определить, насколько тяжесть специфических симптомов сочетается с наличием генетических или негенетических факторов, включая функциональные показатели изменений в ЦНС, и принимать во внимание их соответствующее влияние на траекторию нервного и психического развития (гармоничность и соответствие возрастным рамкам) для того, чтобы наилучшим образом подобрать персонализированное лечение с учётом конкретных симптомов. В связи с этим подчёркивается важность биомаркеров, связанных с развитием и функционированием нервной системы и ответственных за проявление определённого фенотипа(ов) в определённые периоды развития, соответствующего возрастной норме [16].

Между тем в России и за рубежом в клинико-биологических исследованиях и испытаниях новых лекарственных препаратов в последнее время предлагается подкреплять клиническую диагностику исследованиями биомаркеров [17–22]. В частности, применение нейрелептиков при РАС, так дискутируемое в мировой детской психиатрии, в России рекомендовано лишь для узких, чётко охарактеризованных подгрупп пациентов с РАС (с диагнозами подрубрик F84.02 (детский психоз) и F84.12 (атипичный детский психоз)), причём диагнозы должны быть основаны клинически и подкреплены био-

химическими/иммунологическими/нейрофизиологическими маркерами [17, 23]. В случаях РАС, не относящихся к моногенным синдромным формам и с неустановленной этиологией, называемых в западной литературе «идиопатическими» РАС, целенаправленный фенотипический отбор групп пациентов по биохимическим показателям, хотя и трудно реализуем, но возможен.

Цель написания обзора – систематика и описание попыток применения дифференцированного клинико-биологического подхода к целевому поиску фармакотерапии РАС, при этом основной акцент сделан на биохимических путях и маркерах, связанных с РАС, и попытках стратификации пациентов по биохимическим показателям. В настоящей работе мы рассматриваем возможность использования подхода «мишень-ориентированная терапия и оценка степени отклонения от контрольных значений базовых (исходных) значений параметров, отражающих состояние мишени, и их изменение в процессе лечения» на примере опубликованных результатов клинических испытаний.

#### **ПОИСК БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ СТРАТИФИКАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С РАС ПЕРЕД КЛИНИЧЕСКИМИ ИСПЫТАНИЯМИ ПРЕПАРАТОВ**

В настоящее время усилия по развитию клинической психофармакологии РАС направлены на: (1) выяснение нейробиологических основ РАС, поиск мишеней лечения и разработку мишень-ориентированных препаратов; (2) унификацию используемых при проведении клинических испытаний шкал для оценки симптомов и (3) рациональное планирование клинических испытаний [24, 25]. Можно выделить несколько направлений исследований: (1) поиск биомаркеров для диагностики заболевания, стратификации больных при клинических исследованиях, предсказания результата лечения и мониторинга; (2) на основании клинических и биологических признаков выделение биологических подгрупп РАС, в том числе подгрупп больных, которые с наибольшей или с наименьшей вероятностью окажутся респондерами; (3) определение приоритета молекулярных мишеней для терапевтического воздействия (использование Fail-Fast-подхода, т.е. прекращение испытания при наличии ошибки/отрицательного результата).

По первому направлению возлагаются определённые надежды на омиксные подходы [26].

Интегрированные мультиомиксные подходы в настоящее время включают метаболомику в сочетании с геномикой или метагеномикой, однако более обещающим кажется сочетание с клиническими исследованиями метаболомики и протеомики (оба направления дают информацию о функциональных аспектах РАС), хотя, конечно, омиксные исследования очень дороги и требуют большого напряжения и затрат ресурсов системы здравоохранения.

Среди отдельных биохимических маркеров в диагностических целях и для мониторинга действия фармакопрепаратов поиск ведётся по таким направлениям, как определение концентрации серотонина (5-НТ) и серотонина + N-ацетилсеротонина + мелатонина в крови и определение концентрации аргинина-вазопрессина (АВП) в спинномозговой жидкости (СМЖ) [24].

Клинико-психологические шкалы и опросники для клинической оценки состояния пациентов с РАС разнообразны и проанализированы в специальной медицинской литературе [27, 28].

Что касается рационального планирования клинических испытаний, то, как уже было сказано выше, в качестве одного из подходов можно рассматривать выделение подгрупп больных РАС, которые с большей или меньшей вероятностью дадут положительный ответ на лечение. Известны попытки разделения пациентов с идиопатическими формами РАС на фенотипические подгруппы и разработки целевых лекарств для выделенных подгрупп. Так, проводятся клинические испытания препарата STP1, разработанного фирмой «STALICLA» (США) для подгруппы больных РАС с фенотипом ASD-Phen1. Препарат STP1 сочетает в себе два вещества: ингибитор фосфодиэстеразы BPN14770 с противовоспалительными свойствами, который ранее уже был использован в клинических испытаниях на взрослых с синдромом ломкой X-хромосомы (X-ФР) [29], и модулятор  $\text{Na}^+/\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ -котранспортера NKCC1, также исследованный ранее. Характеристики, на основании которых набиралась группа больных с РАС для испытаний препаратов фирмой «STALICLA», и результаты клинических испытаний пока не опубликованы, поэтому неизвестно, использовались ли какие-либо биохимические показатели для селективного отбора группы. В качестве биохимического показателя, который предполагалось отслеживать в ходе клинических испытаний, указано соотношение лактат/пируват в крови.

### БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ СТРАТИФИКАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ МОНОГЕННЫХ СИНДРОМНЫХ ФОРМАХ РАС

Примером стратификации пациентов по биохимическим признакам для исследования действия фармакопрепаратов могут служить клинические испытания в случае синдромных форм РАС, где изначально обследуемые группы более гомогенны с клинической и биохимической точек зрения, чем в случае идиопатических форм. В случае моногенных синдромов, при которых психическое состояние пациентов с определённой частотой соответствует диагностическим критериям РАС, аномалии развития нервной системы связаны с мутациями в генах, кодирующих белки: FMRP (белок, ассоциируемый с X-ФРА); MeCP2 (метил-CpG-связывающий белок 2, ассоциированный с синдромом Ретта); TSC1/TSC2 (белки комплекса туберозного склероза, гамартин и туберин) и другие и, по-видимому, разработка направленных методов лечения в данных случаях более определённа и перспективна [4]. Синдромные формы РАС встречаются значительно реже, чем идиопатические РАС, причина которых в подавляющем числе случаев не установлена. Изучение синдромных форм РАС позволит лучше понять биохимические механизмы, лежащие в основе как синдромных, так и идиопатических форм РАС, и будет способствовать разработке общих или уникальных методов лечения [4].

Примером направленного поиска фармако-терапии с использованием биохимических маркеров при синдромных формах РАС может служить исследование X-ФРА. Синдром X-ФРА вызывается мутацией со снижением активности экспрессии гена *FMR1*, что является в данном случае ведущей моногенной причиной аутизма. Ряд ключевых нарушений регуляции, обнаруженных в нейронах человека при X-ФРА, например, гиперактивность сигнальных путей фосфорилирования MAPK/ERK (митоген-активируемой протеинкиназы/активируемых внеклеточными сигналами киназ) и PI3K/Akt/mTOR (фосфатидилинозитол-3-киназы/RAC-alpha серин-треониновой протеинкиназы, механистической мишени рапамицина у млекопитающих) воспроизводится в форменных элементах крови, что подтверждает возможность использования последних для биохимического моделирования этого синдрома. Определение концентрации белка FMRP в лимфоцитах, тромбоцитах или

волосных фолликулах пациентов с Х-ФРА позволило обнаружить связь концентрации FMRP с уровнем интеллекта, оцененным в тесте Векслера [30]. При Х-ФРА в тромбоцитах более чем в 1,5 раза усилено фосфорилирование ERK и Akt по сравнению с контролем, что подтверждает регуляцию белком FMRP этих сигнальных путей [31] и, что важно, обнаружены отрицательные корреляции между уровнями фосфорилирования ERK и Akt и когнитивными функциями по тесту Векслера. Кроме того, при Х-ФРА обнаружена корреляция степени усиления фосфорилирования ERK и Akt с концентрацией FMRP в тромбоцитах: в подгруппе с крайне низким, не поддающимся обнаружению, уровнем тромбоцитарного FMRP фосфорилирование ERK и Akt усилено более чем вдвое, а у индивидуумов-мозаиков, сохраняющих некоторый уровень синтеза FMRP и измеримую его концентрацию, степень фосфорилирования ERK и Akt неотличима от контроля [31]. Лечение ловастатином за 3 месяца корректировало гиперактивацию ERK в тромбоцитах пациентов с Х-ФРА [32]. Однако в другом контролируемом испытании ловастатина не наблюдалось значительных отличий ни в одном из изученных маркеров (матриксной металлопротеиназы 9, ERK1/2 и рибосомальной протеинкиназы S6 бета-1) как в процессе лечения, так и между группами ловастатина и плацебо [33].

Известна попытка применения параметров белкового фосфорилирования в качестве биохимического маркера при испытании действия препаратов в целях предикции терапевтического ответа на лекарство, влияющее на активность рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Например, оценка фосфорилирования ERK в клинических исследованиях рилузола [32], оказывающего ингибирующее действие на высвобождение глутамата и подавляющего его эксцитотоксичность.

Важный вывод аналитического обзора отклонений при РАС активности сигнальных каскадов фосфорилирования, затрагивающих путь mTOR и контролирующей такой глобальный процесс, как интенсивность трансляции белка, состоит в том, что при разных формах РАС (как синдромных, так и идиопатических) регистрируются изменения активности систем сигнальных каскадов, которые имеют различную направленность (усиление или, наоборот, подавление активности сигналинга) [4]. Поэтому, очевидно, невозможно ожидать, что один и тот же препарат, нацеленный на одну и ту же мишень, окажет одинаковый эффект при разных формах РАС. Даже в случаях синдром-

ных моногенных форм РАС фенотипическая выраженность (степень биохимических нарушений) у разных индивидуумов сильно варьирует, и вариации определяются не только генетическими аномалиями, но также условиями развития индивидуума и влиянием факторов среды при внутриутробном и постнатальном развитии. При этом генетические обследования проводятся в лучшем случае лишь у немногочисленной доли пациентов, обычно в случае синдромных форм РАС, и глубина генетических анализов зависит от степени развития здравоохранения страны, где проводится исследование.

### БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ СТРАТИФИКАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ФОРМАХ РАС

**Фолат.** Как было показано в недавних метаанализах [5, 34], некоторые улучшения ядерных симптомов РАС наблюдаются при лечении фолиевой кислотой.

Фолиевая кислота — водорастворимый витамин B9 (N-4-2-амино-4-окси-6-птеридилметил-аминобензоил-L-глутаминовая кислота) [35, 36]. Фолат необходим для обмена одноуглеродных фрагментов, имеющего важное значение для многих внутриклеточных процессов, и метаболизируется до основного метаболита 5-метилтетрагидрофолата (5-МТГФ). Дефицит фолата в период внутриутробного и неонатального развития может приводить к нарушениям в развитии мозга и вызывать структурные отклонения, проявляющиеся в виде симптомов церебральной фолатной недостаточности или сниженной концентрации 5-МТГФ в СМЖ, при этом в крови может и не наблюдаться отклонений в концентрации этого метаболита. В редких случаях причиной развития фолатной недостаточности могут быть мутации гена рецептора фолата (FR) [37], но наиболее частая причина, приводящая к снижению уровней фолата в СМЖ — наличие аутоантител к рецептору фолата (FRab), способных блокировать перенос фолата через гематоэнцефалический барьер [35, 38]. Направленный поиск дефектов в гене, кодирующем FR, у пациентов с РАС их не выявил, но были отмечены сниженные уровни фолата в СМЖ [39] и, как показали проведенные разными группами учёных исследования, в крови более чем половины больных РАС содержатся FRab [40–44]. Было высказано предположение, что дети/подростки с РАС и повышенным уровнем FRab в крови

могут представлять определённую подгруппу больных и гипотетически могут быть респондерами при применении фармакотерапии фолатом.

Активная форма фолиевой кислоты – фолиниевая кислота – проникает через гематоэнцефалический барьер посредством переносчика восстановленного фолата в тех случаях, когда аутоантитела блокируют FR. Проведённое плацебо-контролируемое исследование действия фолиниевой кислоты или лейковорина (фолинат кальция) в высокой дозе (2 мг/кг в день, максимально – 50 мг в день) показало достоверное улучшение речевого общения и коррекцию стереотипного поведения при РАС. Эффект был более выражен у детей с достоверно регистрируемыми FRab [45, 46]. К сожалению, в данном исследовании не анализировалась корреляция между тяжестью симптомов РАС и наличием FRab. Но есть данные о том, что при лечении в течение 12 недель низкими дозами (в среднем 0,48 мг/кг в день) фолиниевой кислоты связи между изменением баллов по шкале ADOS в процессе лечения и уровнем FRab не обнаружено [43]. Ещё одним ограничением исследований [47, 48], о котором упоминают сами авторы, является то, что стабильность 5-МТГФ и нарушение транспорта фолата в мозг также могут быть связаны с митохондриальной дисфункцией (или снижением концентрации АТФ), которая в данном случае не изучалась [46, 49].

Что касается снижения концентрации фолата в СМЖ, обнаруженного в предварительных поисковых исследованиях, то результаты лонгитюдных исследований не выявили ни изменения концентрации 5-МТГФ во времени, ни её корреляции с клиническими проявлениями аутизма, поэтому было высказано предположение, что концентрация 5-МТГФ в СМЖ не может служить биомаркером РАС [50].

Возможно, терапевтический эффект высоких доз лейковорина связан с положительным опосредованным действием, в любом случае для выяснения вопроса требуются дополнительные исследования фолата, и авторы предполагают рациональность предварительного отбора подгрупп по биохимическим признакам [51].

**Нейропептиды.** Среди наиболее перспективных препаратов для терапии идиопатических РАС названы нейропептиды, регулирующие социальные функции, окситоцин и аргинин-вазопрессин [6, 34].

**Окситоцин.** Ядерные симптомы РАС – это нарушения социального взаимодействия и общения. Важную роль в социальном поведении человека, особенно при решении социокоммуникативных задач, играет ОТ [52]. Это под-

твердили результаты исследования с применением функциональной МРТ, показывающие дифференциальную реакцию мозга на социальные стимулы после однократного интраназального введения ОТ [52].

Нейропептид ОТ в основном продуцируется в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса. Свои основные функции ОТ реализует через специфические окситоциновые рецепторы (ОТР), которые принадлежат к семейству сопряжённых с G-белками рецепторов. К этому же семейству относятся 3 структурно родственных рецептора АВП (V1aR, V1bR и V2R). Все эти рецепторы с разным сродством связываются с ОТ и вызывают разные ответы.

Уровень экспрессии ОТР является критическим фактором, определяющим реакцию на ОТ в головном мозге, и непосредственно влияет на поведенческие реакции и социальные черты [53]. Известно, что риск развития РАС связан с наличием полиморфизмов в гене, кодирующем ОТР [54–63], однако ни в одном клиническом испытании ОТ не сообщается о предварительном генотипировании пациентов. Кроме того, установлена связь между метилированием гена рецептора ОТ и симптомами РАС [64].

При связывании ОТР с агонистом активируется фосфолипаза C (изоформа C-β, PLCβ), что приводит к гидролизу фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (PIP2) и образованию инозитол-1,4,5-трифосфата (IP3) и 1,2-диацилглицерина (DAG). IP3 мобилизует кальций из внутриклеточных запасов, а DAG активирует протеинкиназу C, что приводит к фосфорилированию ряда целевых белков. В зависимости от специфических G-белков, активируемых ОТ, могут активироваться разные внутриклеточные пути, регулирующие синтез белка, высвобождение нейромедиаторов, процесс гиперполяризации нейронов, равновесие возбуждения/торможения (E/I). ОТ также взаимодействует с другими нейрохимическими системами мозга [65–67].

ОТ и его влияние на социальное функционирование и стереотипное поведение активно изучается на разных возрастных группах больных РАС. У пациентов с РАС в плазме и слюне наблюдается изменение уровня эндогенного ОТ по сравнению с контролем, а метаанализ Moerkerke et al. [68] показал, что уровни эндогенного ОТ ниже у детей ( $7 \pm 2$  года) с РАС по сравнению с контрольной группой. Однако в подростковом возрасте ( $15 \pm 2$  года) и во взрослой популяции (старше 20 лет) различия с контролем не выявлены, что подтверждает

необходимость дальнейших исследований возможностей применения ОТ для терапии социального дефицита при РАС. Стратификация пациентов по биохимическим критериям могла бы принести пользу в этом направлении, особенно если удастся ответить на вопрос, связано ли различное влияние ОТ на взрослых и детей с такими показателями, как уровень эндогенного ОТ в плазме и паттерны экспрессии рецептора ОТ в мозге [69].

Определение уровня ОТ в крови было использовано в некоторых двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [70], где применили стратификацию пациентов по уровню ОТ, правда, уже после проведённого исследования. Авторы проверяли эффективность и переносимость 4-недельного интраназального лечения ОТ у 32 детей с РАС в возрасте 6–12 лет. Когда в статистическую модель были включены концентрации этого нейропептида, измеренные до лечения, было обнаружено, что применение ОТ, по сравнению с плацебо, значительно улучшило социальные навыки детей с РАС по шкале социальной отзывчивости (Social Responsiveness Scale SRS™-2), но не повлияло на стереотипии и тревожность. Важно отметить, что определение концентрации ОТ в крови до лечения помогало предикции терапевтического ответа: у детей с самыми низкими концентрациями ОТ наблюдалось максимальное улучшение социальных навыков. Кроме того, улучшение социального функционирования наблюдалось у пациентов, у которых концентрации ОТ в крови повысились после лечения. Это позволяет предположить, что основой улучшения может быть повышение секреции эндогенного ОТ. Результаты показывают, что лечение ОТ улучшает социальные способности у детей с РАС и что наибольшего эффекта от лечения ОТ можно достичь у пациентов с дефицитом активности ОТ-зависимой сигнальной системы до лечения. На основании этих результатов очевидна необходимость биохимической стратификации пациентов по этому признаку перед назначением терапии.

В проведённом с участием 34 взрослых мужчин с РАС исследовании влияния 4-недельного курса интраназального введения ОТ на эндогенные уровни ОТ в слюне было показано, что приём ОТ достоверно увеличивал уровень эндогенного ОТ в слюне сразу после лечения и спустя 4 недели после лечения, что указывает на взаимодействие между экзогенно введённым ОТ и его эндогенной продукцией [71]. Примечательно, что более сильное повышение концентрации ОТ в слюне после

лечения было связано с более выраженными улучшениями социального функционирования (SRS-A), но не было значимо связано с коррекцией повторяющегося/стереотипного поведения. Эти результаты показывают, что положительное влияние ОТ на социальное функционирование может привести к самоподдерживающемуся повышению уровня ОТ за счёт запуска его продукции и высвобождения [72].

Начато проведение многоцентрового исследования ОТ при РАС для улучшения социального поведения (SOARS-B), включающее 290 участников 3–17 лет [73]. Оценка результатов лечения должна будет проведена через 4 недели после завершения курса приема ОТ. В процессе исследования планируется тестирование по разным психометрическим шкалам, определение концентраций ОТ и серотонина в сыворотке крови, определение степени метилирования гена рецептора ОТ, оценка уровня экспрессии гена окситоцина по мРНК в начале исследования и на 8, 24 и 36 неделе для изучения потенциальных взаимосвязей между этими показателями и клинической реакцией на лечение.

Имеются данные о том, что ОТ тесно связан с кишечным микробиомом через иммунно-эндокринно-мозговые сигнальные сети [74]. Лечение пробиотиками *Lactobacillus reuteri* избирательно восстанавливает социальный дефицит за счёт индукции эндогенного ОТ [75]. Обнаружена интересная связь между уровнями ОТ в сыворотке и представленностью микробиоты (с присутствием определённых микроорганизмов) у детей с РАС [76]. Показано, что наблюдаются достоверные различия между здоровыми и больными детьми с РАС в представленности микробиоты. Кроме того, среди мальчиков с РАС с наиболее низкими уровнями ОТ в сыворотке крови были наиболее выражены проблемы с кишечником. Таким образом, измерение уровней ОТ может играть важную роль в выявлении потенциальных подтипов РАС и быть использовано для прогнозирования ответа на лечение.

**Аргинин-вазопрессин.** Было показано, что средняя концентрация нейропептида АВП в СМЖ ниже у детей с РАС по сравнению с контрольной группой, и было высказано предположение о том, что концентрация АВП в СМЖ может быть маркером социального дефицита при аутизме [77]. При этом концентрация АВП в крови коррелирует с концентрацией этого нейропептида в СМЖ [78]. Однако в исследованиях эффективности назальной формы АВП у пациентов с РАС обнаружено,

что лучшие результаты лечения были у участников с наивысшими концентрациями АВП в крови до лечения [70]. Для объяснения этого факта было высказано предположение о том, что пациенты-участники с более низкими концентрациями эндогенного АВП получали «недостаточную дозу», с точки зрения количества препарата или продолжительности лечения, и, следовательно, не получили той пользы от введения АВП, которую получили пациенты с более высокими концентрациями АВП.

В настоящее время проводятся испытания назальной формы вазопрессина (фазы 2 и 3 в США), и результаты ожидаются в 2024 году [79]. В данном клиническом испытании для изучения возможностей предикции эффективности лечения прописано определение концентрации эндогенного вазопрессина перед началом испытания.

Таким образом, предварительная стратификация пациентов перед началом клинических испытаний по перечисленным биохимическим признакам проводилась нечасто. Дифференцирование пациентов в основном проводилось после проведённых исследований, однако полученные при этом данные и обнаруженные связи могут свидетельствовать в пользу подхода с предварительной стратификацией. При проведении дальнейших клинических испытаний данный подход представляется рациональным. Корреляции между биохимическими показателями и данными психометрических оценок анализировались крайне редко, вероятно, ввиду трудности организации и проведения подобных клинико-биологических исследований.

**ГАМК и глутамин/глутамат.** В современной литературе нарушение равновесия процессов Е/І в ЦНС рассматривается в качестве одной из первичных нейробиологических основ и нейропатологического механизма по меньшей мере у определённой подгруппы больных РАС. Предполагают, что наличие дисбаланса Е/І (по данным нейровизуализации) потенциально может быть использовано для выделения биохимических подтипов среди больных РАС при выборе лечения и проведения клинических испытаний [80].

Для прямой неинвазивной оценки *in vivo* глутамата и ГАМК, основных возбуждающего и тормозного нейромедиаторов в ЦНС, как правило, используют магнитно-резонансную спектроскопию (МРС). Предполагают, что неинвазивные анализы ткани головного мозга наиболее точны, поскольку уровни глутамата и ГАМК в плазме крови могут не точно отражать концентрации нейромедиаторов в мозге,

несмотря на то что есть исследования, в которых выявлена достоверная корреляция между уровнем глутамата в крови и уровнем глутамата в головном мозге у детей с РАС [81]. Показано, что средние концентрации глутамата в крови и головном мозге у пациентов с РАС значительно превосходят контрольные значения ( $p < 0,001$ ), была также выявлена высокодостоверная положительная корреляция между уровнем глутамата в крови и уровнем глутамата в четырёх тестируемых областях головного мозга ( $p < 0,001$ ).

**Буметанид** – «петлевой» диуретик, ингибитор  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ -котранспортера НКСС1. При моделировании на животных аутистического поведения буметанид изменял Е/І в сигналах, усиливая действие ГАМК и тем самым уменьшая тяжесть проявления аутизма [80]. Были проведены клинические испытания буметанида, в которых изучались клинические и нейробиохимические параметры пациентов с РАС, включая метаболизм глутамата и ГАМК, исследованные методом МРС [82]. Группу из 83 пациентов с РАС рандомизировали в подгруппу буметанида (0,5 мг/2 раза в день) или контрольную подгруппу и изучали динамику как клинических показателей по шкале оценки детского аутизма (CARS) и шкале общего клинического впечатления (CGI), так и биохимических параметров – пиков (сигналов), соответствующих ГАМК и суммарному сигналу от глутамин и глутамат (Glx), при МРС в островковой доле и зрительной коре. По сравнению с контрольной подгруппой в подгруппе, пролеченной буметанидом, наблюдалось значительное и достоверное снижение тяжести симптомов, о чём свидетельствовала сумма баллов по CARS. Снижение тяжести клинических симптомов было подтверждено оценками по CGI. Отношение сигнала ГАМК к сигналу Glx снижалось сильнее в подгруппе буметанида, чем в контрольной, и это снижение было связано со снижением тяжести симптомов в подгруппе буметанида. Исследование подтвердило клиническую эффективность буметанида в облегчении ядерных симптомов РАС у детей 3–6 лет и впервые напрямую показало, что улучшение связано со снижением отношения сигналов ГАМК/Glx. Это исследование предполагает, что отношение сигналов ГАМК/Glx, измеренное МРС, может служить биомаркером нейровизуализации для оценки эффективности лечения буметанидом [83], хотя, конечно, МРС не всегда доступна по экономическим соображениям и сопряжена с этическими сложностями (для её проведения требуется анестезия пациентов).



Рецепторы ГАМК также рассматривались как потенциальная мишень для терапии РАС. Так, исследования префронтальной коры мозга посредством МРС на ядрах протонов [84] на группе взрослых с высокофункциональным аутизмом показали, что действие рилузола различно у пациентов с РАС и в контрольной группе: у пациентов рилузол увеличивал отношение сигналов ГАМК/Glx, а в контрольной группе — уменьшал. Проводится рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое испытание AZD7325 избирательного агониста рецептора ГАМК-A, активирующего субъединицы  $\alpha 2$  и  $\alpha 3$  и обладающего анксиолитическим действием, также на группе взрослых пациентов с высокофункциональным аутизмом [85]. Поскольку клинические испытания, проводимые в настоящее время, нацелены на глутаматергическую и ГАМК-ергическую системы (арбаклофен, мемантин, каннабидиол, каннабидиварин), то маркеры, характеризующие активность этих систем и оцениваемые с помощью МРС или других показателей, например, активность гамма-диапазона ЭЭГ, кажутся весьма значимыми [86].

### БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ИССЛЕДУЕМЫЕ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ СТРАТИФИКАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАС

**Иммунохимические показатели.** Проведённые исследования показали, что концентрации белков иммунной системы (цитокинов, хемокинов и факторов роста) в сыворотке крови и СМЖ не отражают состояние ЦНС и микроокружение нейроиммунной системы из-за значительной вариабельности концентраций этих иммунологических показателей и отсутствия их стабильности во времени при измерении у одного и того же ребенка [87]. Также не было обнаружено достоверных различий в концентрациях циркулирующих цитокинов и хемокинов между детьми с РАС и контрольной группой [88]. Результаты исследований не подтвердили гипотезу о том, что активный системный воспалительный процесс играет роль в персистенции РАС и позволили предположить, что ранее наблюдаемое повышение уровня цитокинов и хемокинов в тканях головного мозга [89] могло отражать вторичную гомеостатическую невоспалительную реакцию на дисфункцию ЦНС [90].

Тем не менее исследования возможности использования иммунохимических показателей для выделения подгрупп пациентов с РАС

продолжаются. Например, при испытаниях буметанида стратификация пациентов по таким параметрам, как концентрация интерлейкинов, позволила разделить пациентов на подгруппы с хорошим, умеренным и слабым эффектами от применения буметанида [91]. Было показано, что улучшение клинических симптомов при лечении буметанидом детей с РАС связано с характером изменений уровня трёх цитокинов, а именно интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), MIG (монокина, индуцированного интерфероном- $\gamma$ ) и интерферона- $\alpha 2$  (IFN- $\alpha 2$ ). На основании этого было высказано предположение, что исходные концентрации этих цитокинов, наряду с использованием поведенческих оценок, могут улучшить прогнозирование ответа на буметанид.

Ранее сообщалось, что у пациентов с РАС более высокий, по сравнению с контролем, уровень IFN- $\gamma$  в головном мозге [92], СМЖ [89], плазме [93] и мононуклеарных клетках периферической крови [94]. Получены данные об ингибировании IFN- $\gamma$  секреции хлоридов [95] и подавлении экспрессии NKCC1 [95, 96] и  $\text{Na}^+ \text{-K}^+ \text{-ATP}$ азы [96], которые вовлечены в ГАМКергическую дисфункцию при РАС [95]. Следовательно, иммунная система может быть вовлечена в механизм восстановления функционирования ГАМКергической системы под действием буметанида при РАС.

В России сертифицированы и запатентованы нейроиммунологические маркеры, которые предложено ввести в клиническую практику в поддержку клинической дифференциальной диагностики РАС [27]. В диагностические тесты включено определение в крови пациентов ферментативной активности лейкоцитарной эластазы и альфа1-протеиназного ингибитора, уровня аутоантител к нейроспецифическим белкам S-100 бета и основному белку миелина [23].

**Серотонин (5-гидрокситриптамин).** О биологических основах РАС к настоящему моменту известно немного, но гипотеза об участии 5-НТ в развитии нервной системы при РАС является одной из самых ранних. 5-НТ участвует в регуляции таких сложных процессов, как обучение, память, настроение, социальные взаимодействия, сон и аппетит. Известно, что изменение уровня 5-НТ влияет на развитие мозга и вызывает беспокойство, депрессию, снижение социальных контактов и другие симптомы, близкие по проявлению к тем, которые наблюдаются у пациентов с РАС. Такое разнообразие функций 5-НТ связано с наличием большого количества рецепторов, которые регулируют различные клеточные сигнальные пути, например, сигнальный путь ERK, mTOR

и циклинзависимой киназы 5 (Cdk5). Большинство серотониновых рецепторов относятся к семейству рецепторов, связанных с G-белком, ряд рецепторов 5-НТ являются катионными каналами. Известно, что семейство рецепторов 5-НТ1 опосредует своё действие через ингибирование аденилатциклазы и снижение концентрации сАМР; семейство 5-НТ2 активирует фосфолипазу С, и рецепторы 5-НТ4, 5-НТ6 и 5-НТ7 активируют аденилатциклазу и повышают содержание сАМР. Активация рецепторов связана с процессами гиперполяризации и деполяризации нейронов [97].

Концентрация серотонина контролируется трансмембранным белком-переносчиком серотонина (5-НТТ) [98]. Обратный захват 5-НТ посредством 5-НТТ является основным путём снижения внеклеточного уровня 5-НТ в головном мозге и маркером системы 5-НТ, но исследования 5-НТТ и системы 5-НТ *in vivo* при РАС немногочисленны. Количественная оценка возможных изменений системы 5-НТ при РАС проведена с помощью позитронно-эмиссионной томографии с радиоактивным лигандом [<sup>11</sup>С] MADAM для измерения доступности 5-НТТ в мозге 15 взрослых с РАС (19–48 лет) и 15 лиц контрольной группы [99]. Кроме того, исследованы корреляции между региональной доступностью 5-НТТ и оценками поведенческого фенотипа в отношении основных симптомов РАС. В группе с РАС обнаружена достоверно пониженная доступность 5-НТТ в стволе мозга и в 9 из 18 исследованных областей серого вещества. Кроме того, было обнаружено несколько корреляций между региональной доступностью 5-НТТ и результатами социальных когнитивных тестов. Результаты подтверждают гипотезу о том, что доступность 5-НТТ снижена в мозге взрослых людей с РАС, и согласуются с теорией участия 5-НТ в нарушении развития нервной системы при РАС. Полученные данные подтверждают центральную роль 5-НТ в физиологии РАС и указывают на необходимость дальнейшего изучения системы 5-НТ при РАС.

В качестве маркеров, которые могут иметь значение для выделения подгрупп пациентов и определения эффективности лечения, рассматривались концентрации 5-НТ в крови и генетические полиморфизмы, влияющие на активность серотонинергической системы [100, 101], включающей переносчики и рецепторы 5-НТ [102–106], причём в последней цитированной статье сообщается о том, что снижение концентрации 5-НТ в поясной извилине у больных с аутизмом коррелирует с выраженностью дефицита социальных функций.

Обнаружено, что при идиопатических формах РАС происходит нарушение метаболизма 5-НТ [107], регистрируемое по изменению концентрации 5-НТ в крови пациентов [108], причём около трети обследованных пациентов с РАС имели повышенный уровень 5-НТ в крови [109].

Это послужило толчком к испытанию препаратов – ингибиторов обратного захвата 5-НТ (а также норадреналина и других препаратов с известным антидепрессантным действием), но прорыва на данном направлении не произошло [6]. При исследованиях эффективности селективных ингибиторов обратного захвата 5-НТ (СИОЗС) при РАС получены противоречивые результаты. В целом СИОЗС хуже переносятся детьми с РАС, чем взрослыми, и менее эффективны у детей. В настоящее время проводятся исследования препарата антидепрессанта тианептина, который усиливает обратный захват 5-НТ нейронами коры головного мозга и гиппокампа и относительно слабее влияет на дофаминовую и норадреналиновую системы в ЦНС. В качестве биологического маркера используется функциональная активность мозга во время решения задач целенаправленной регуляции поведения, и с помощью этого метода удалось продемонстрировать позитивные результаты от однократного введения тианептина [110].

Причины повышенного уровня серотонина при РАС обусловлены не только генетически. Поскольку за 90% уровня 5-НТ, определяемого в крови, отвечает его синтез кишечными энтерохромаффинными клетками, было высказано предположение, что более высокие уровни 5-НТ у детей с РАС могут быть вызваны желудочно-кишечной гиперсекрецией 5-НТ [111]. К этому могут также иметь отношение инфекции, нарушения желудочно-кишечной микрофлоры и иммунной системы [112, 113].

В настоящее время ведутся исследования в области разработки препаратов, влияющих на определённые типы серотониновых рецепторов. Разработаны избирательные лиганды 5-НТР для лечения психических расстройств, мигрени и расстройств пищевого поведения. Часть препаратов проходит клинические испытания, и, возможно, некоторые окажутся полезными в терапии РАС [97].

Наконец, изучается стратегия частичного подавления активности транспортёра серотонина без полной её блокировки [114]. Например, применение ингибитора р38α МАРК может нормализовать клиренс 5-НТ в гиппокампе и улучшить основные и сопутствующие фенотипы, присутствующие в моделях

РАС [114]. Это одно из будущих направлений исследования 5-НТ при аутизме.

**Триптофан (Trp)** – незаменимая для организма человека аминокислота, является предшественником 5-НТ. Снижение уровня Trp в нервной ткани влечёт за собой изменение функционирования митохондрий, снижение синаптической пластичности, аномалии развития нейронов и их морфологии, и, вероятно, может обуславливать депрессию, раздражительность и другие симптомы у больных РАС [48]. Наоборот, нормализация потребления Trp гипотетически может ослабить проявление упомянутых симптомов у пациентов с РАС. В опытах по социальному поведению животных острый дефицит Trp снижал уровень 5-НТ в мозге, что сопровождалось расстройством социального поведения, а после приёма Trp социальное поведение нормализовалось [115]. Нарушение метаболизма Trp у пациентов с РАС может влиять на раннее развитие мозга, развитие митохондрий и активность иммунной системы, что впоследствии, вероятно, приводит к аномальному развитию нейронов, особенно в лобно-височной доле и лимбической системе, и это может рассматриваться как невропатологическая основа развития РАС [116]. Обнаружено, что экспрессия гена *TRH2*, кодирующего триптофангидроксилазу 2 (фермент, лимитирующий скорость синтеза 5-НТ), снижена в мозге больных аутизмом [116, 117].

Основные пути метаболизма триптофана в желудочно-кишечном тракте: (1) микробиологический путь или прямая трансформация Trp в ряд метаболитов (триптамин, индол, индолуксусную кислоту, включая лиганды рецептора ароматических углеводов (AhR)) микробиотой кишечника; (2) кинурениновый (Kyn) путь в иммунных и эпителиальных клетках с участием индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (IDO1); (3) серотониновый путь в энтерохромаффинных клетках с участием триптофангидроксилазы 1. Trp играет ключевую роль в регуляции биосинтеза белка, функции иммунной системы, роста и пролиферации клеток. Истощение Trp вызывает нарушение системного гомеостаза и психические нарушения и нейроиммунологические последствия, что наблюдается при ряде заболеваний ЦНС с нейровоспалительными механизмами. Более того, нарушение метаболизма Trp влияет на уровень 5-НТ и, следовательно, повышает уязвимость ЦНС и предрасположенность к психическим заболеваниям. Среди «парафармакологических» подходов к лечению РАС дискутируется вопрос о том, помо-

жет ли облегчить симптомы аутизма решение проблем ЖКТ и нормализация кишечной микробиоты [118]. Исходя из предположения о регуляции метаболизма Trp кишечной микробиотой, стратификацию пациентов с идиопатическими РАС предлагалось проводить на основе соотношения активности ферментов, метаболизирующих Trp [118]. При РАС обнаружены изменения интенсивности и соотношения путей метаболизма Trp, а именно: в плазме и моче снижены концентрации Trp, зарегистрирована высокая активность IDO1 (оценённая по отношению Kyn/Trp) и высокие уровни 5-НТ в крови [118]. Немаловажен также вопрос о влиянии нарушения кишечной микробиоты на проницаемость гематоэнцефалического барьера при РАС, что может иметь значение при клинических испытаниях фармакопрепаратов при РАС [119].

**Стратификация пациентов на основе различий в метаболизме липидов.** Достоверно выделен подтип РАС, характеризующийся нарушением нормального соотношения липидов крови (гиперлипидемией и гиперхолестеринемией) [120]. Выделение нового подтипа согласуется с существованием редкой синдромной формы РАС, связанной с синдромом Смита–Лемли–Опица, характеризующимся врождённым нарушением метаболизма стерина [121], и с известным влиянием генов, отвечающих за метаболизм стерина, на развитие мозга млекопитающих. Известно, что липопротеин-липаза играет ключевую роль во время дифференцировки нейронов [122], рецептор липопротеинов низкой плотности является важным медиатором передачи нейронных сигналов [123], а пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексининовой типа 9 (PCSK9) регулирует апоптоз нейронов [124]. Кроме того, в нескольких исследованиях было показано, что MeCP2, дисфункция которого вызывает синдром Ретта, регулирует метаболизм холестерина [125].

Интересно, что в работе Tierney et al. [126], проводимой в рамках клинического испытания NCT00298246, у детей с РАС было показано снижение синтеза холестерина, а также снижение в крови количества липопротеинов высокой плотности, аполипопротеина А1 (ApoA1) и аполипопротеина В (ApoB). При этом у каждого пятого пациента наблюдались паттерны аполипопротеинов, сходные с гиполипидемическими клиническими синдромами, и у трети пациентов уровни ApoA1 и/или ApoB были сниженными, при этом у таких детей наблюдались пониженные показатели адаптивных функций по сравнению с другими детьми с РАС [126].

**Митохондриальные функции.** Известно, что нарушения митохондриального метаболизма связаны с РАС [127]. Однако нет исследований, посвящённых вопросу о степени изменения/вовлечённости аномалий митохондриального метаболизма при различных формах РАС. Проведённые обширные популяционные исследования с целью выявления распространённости РАС (оценка по DSM-IV и CARS) [128] обнаружили необычно высокую распространённость митохондриальных болезней среди пациентов с РАС. Ввиду трудностей характеристики нарушений митохондриального метаболизма методом МРС пока непонятно, как эти нарушения связаны с развитием РАС [48], однако были проведены клинические испытания препаратов, действие которых направлено на митохондриальный метаболизм – убихинола (восстановленной формы коэнзима Q10, убихинона) и L-карнитина [129]. Роль L-карнитина в митохондриальном метаболизме жирных кислот и другие функции L-карнитина подробно рассмотрены в метаанализе Rossignol и Frye [48]. Было выявлено значительное улучшение показателей по CARS у пациентов, получавших L-карнитин, и это улучшение было связано с увеличением концентрации общего и свободного карнитина. Отмечены хорошая переносимость лечения и облегчение тяжести симптомов аутизма у пациентов, получавших L-карнитин в течение 6 месяцев [130], однако о предварительной стратификации пациентов по степени нарушения митохондриального метаболизма не сообщается.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, выявление достоверно различающихся подгрупп в рамках диагноза РАС на основе биохимических показателей – это сложная задача, требующая, с одной стороны, больших выборок, которые оптимально отражают биологическое разнообразие больных с РАС, а, с другой стороны, единообразных подходов к клинической диагностике и определению биохимических параметров. Большинство обзоров по фармакотерапии аутизма не слишком информативно из-за того, что в пуб-

ликациях результатов оригинальных клинических испытаний препаратов и «мишень-ориентированных» поисков фармакотерапии, как правило, отсутствует биохимическая оценка степени нарушения «мишени» (отклонения параметров молекулярной «мишени» действия фармакопрепарата у пациентов с РАС от контрольных значений уравненных по возрасту типично развивающихся индивидуумов). Но не менее важно и то, что не проводится клиническая дифференциация по диагнозам внутри рубрики идиопатические/не моногенные формы РАС (в лучшем случае среди идиопатических форм выделяют синдром Аспергера), хотя, согласно МКБ-10, внутри рубрики F84 дифференцируется несколько подразделов. Поэтому необходимо объединение и сопряжение усилий специалистов клиничко-психологического и биохимического/нейрохимического направлений в исследованиях РАС. Комплексный подход, включающий клинические наблюдения, клиничко-психологическую оценку поведения пациентов, изучение анамнеза в сочетании с описанием состояния молекулярной «мишени» (индивидуальных молекулярных профилей), должен стать новой стратегией для стратификации и выделения подгрупп пациентов с РАС для клинических испытаний фармакотерапии. Этот подход может быть полезен для дифференциальной диагностики и прогноза заболевания РАС, для выбора применяемой фармакотерапии и оценки ее эффективности.

**Вклад авторов.** И.С. Бокша – разработка концепции и написание текста статьи, Т.А. Прохорова – анализ литературы и написание текста статьи, О.К. Савушкина – подбор и анализ литературы, Е.Б. Терешкина – подбор литературы и редактирование текста статьи, Г.Ш. Бурбаева – проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Соблюдение этических норм.** Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Simashkova, N. V., Boksha, I. S., Klyushnik, T. P., Iakupova, L. P., Ivanov, M. V., and Mukaetova-Ladinska, E. B. (2019) Diagnosis and management of autism spectrum disorders in Russia: clinical-biological approaches, *J. Autism Dev. Disord.*, **49**, 3906–3914, doi: 10.1007/s10803-019-04071-4.
2. Cheng, N., Rho, J. M., and Masino, S. A. (2017) Metabolic dysfunction underlying autism spectrum

- disorder and potential treatment approaches, *Front. Mol. Neurosci.*, **10**, 34, doi: 10.3389/fnmol.2017.00034.
3. Muhle, R. A., Reed, H. E., Stratigos, K. A., and Veenstra-VanderWeele, J. (2018) The emerging clinical neuroscience of autism spectrum disorder, *JAMA Psychiatry*, **75**, 514, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.4685.
  4. Boksha, I. S., Prokhorova, T. A., Tereshkina, E. B., Savushkina, O. K., and Burbaeva, G. Sh. (2021) Protein phosphorylation signaling cascades in autism: the role of mTOR pathway, *Biochemistry (Moscow)*, **86**, 577-596, doi: 10.1134/S0006297921050072.
  5. Siafis, S., Çıray, O., Wu, H., Schneider-Thoma, J., Bighelli, I., Krause, M., Rodolico, A., Ceraso, A., Deste, G., Huhn, M., Fraguas, D., San José Cáceres, A., Mavridis, D., Charman, T., Murphy, D. G., Parellada, M., Arango, C., and Leucht, S. (2022) Pharmacological and dietary-supplement treatments for autism spectrum disorder: a systematic review and network meta-analysis, *Mol. Autism*, **13**, 10, doi: 10.1186/s13229-022-00488-4.
  6. Persico, A. M., Ricciardello, A., Lamberti, M., Turriziani, L., Cucinotta, F., Brogna, C., Vitiello, B., and Arango, C. (2021) The pediatric psychopharmacology of autism spectrum disorder: A systematic review – Part I: The past and the present, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **110**, 110326, doi: 10.1016/j.pnpbp.2021.110326.
  7. Port, R. G., Gaetz, W., Bloy, L., Wang, D.-J., Blaskey, L., Kuschner, E. S., Levy, S. E., Brodtkin, E. S., and Roberts, T. P. L. (2017) Exploring the relationship between cortical GABA concentrations, auditory gamma-band responses and development in ASD: Evidence for an altered maturational trajectory in ASD, *Autism Res.*, **10**, 593-607, doi: 10.1002/aur.1686.
  8. Jensen, A. R., Lane, A. L., Werner, B. A., McLees, S. E., Fletcher, T. S., and Frye, R. E. (2022) Modern biomarkers for autism spectrum disorder: future directions, *Mol. Diagn. Ther.*, **26**, 483-495, doi: 10.1007/s40291-022-00600-7.
  9. Amaral, D. G., Schumann, C. M., and Nordahl, C. W. (2008) Neuroanatomy of autism, *Trends Neurosci.*, **31**, 137-145, doi: 10.1016/j.tins.2007.12.005.
  10. Coleman, M. (2005) Advances in autism research, *Dev. Med. Child Neurol.*, **47**, 148-148, doi: 10.1017/S0012162205000277.
  11. Ecker, C., Bookheimer, S. Y., and Murphy, D. G. M. (2015) Neuroimaging in autism spectrum disorder: brain structure and function across the lifespan, *Lancet Neurol.*, **14**, 1121-1134, doi: 10.1016/S1474-4422(15)00050-2.
  12. Lombardo, M. V., Lai, M.-C., and Baron-Cohen, S. (2019) Big data approaches to decomposing heterogeneity across the autism spectrum, *Mol. Psychiatry*, **24**, 1435-1450, doi: 10.1038/s41380-018-0321-0.
  13. Masi, A., DeMayo, M. M., Glozier, N., and Guastella, A. J. (2017) An overview of autism spectrum disorder, heterogeneity and treatment options, *Neurosci. Bull.*, **33**, 183-193, doi: 10.1007/s12264-017-0100-y.
  14. Simonoff, E., Pickles, A., Charman, T., Chandler, S., Loucas, T., and Baird, G. (2008) Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample, *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, **47**, 921-929, doi: 10.1097/CHI.0b013e318179964f.
  15. Tang, S., Sun, N., Floris, D. L., Zhang, X., di Martino, A., and Yeo, B. T. T. (2020) Reconciling dimensional and categorical models of autism heterogeneity: a brain connectomics and behavioral study, *Biol. Psychiatry*, **87**, 1071-1082, doi: 10.1016/j.biopsych.2019.11.009.
  16. Beversdorf, D. Q. (2016) Phenotyping, etiological factors, and biomarkers: toward precision medicine in autism spectrum disorders, *J. Dev. Behav. Pediatr.*, **37**, 659-673, doi: 10.1097/DBP.0000000000000351.
  17. Mukaetova-Ladinska, E. B., Simashkova, N. V., Mukaetova, M. S., Ivanov, M. V., and Boksha, I. S. (2018) Autism spectrum disorders in children and adults: the experience of reserches from different countries, *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im S. S. Korsakova*, **118**, 92, doi: 10.17116/jnevro201811812192.
  18. Hong, S.-J., Valk, S. L., di Martino, A., Milham, M. P., and Bernhardt, B. C. (2018) Multidimensional Neuroanatomical subtyping of autism spectrum disorder, *Cerebral Cortex*, **28**, 3578-3588, doi: 10.1093/cercor/bhx229.
  19. Feczko, E., Balba, N. M., Miranda-Dominguez, O., Cordova, M., Karalunas, S. L., Irwin, L., Demeeter, D. V., Hill, A. P., Langhorst, B. H., Grieser Painter, J., Van Santen, J., Fombonne, E. J., Nigg, J. T., and Fair, D. A. (2018) Subtyping cognitive profiles in autism spectrum disorder using a functional random forest algorithm, *Neuroimage*, **172**, 674-688, doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.12.044.
  20. Easson, A. K., Fatima, Z., and McIntosh, A. R. (2019) Functional connectivity-based subtypes of individuals with and without autism spectrum disorder, *Netw. Neurosci.*, **3**, 344-362, doi: 10.1162/netn\_a\_00067.
  21. Duffy, F. H., and Als, H. (2019) Autism, spectrum or clusters? An EEG coherence study, *BMC Neurol.*, **19**, 27, doi: 10.1186/s12883-019-1254-1.
  22. Tomchek, S. D., Little, L. M., Myers, J., and Dunn, W. (2018) Sensory subtypes in preschool aged children with autism spectrum disorder, *J. Autism Dev. Disord.*, **48**, 2139-2147, doi: 10.1007/s10803-018-3468-2.
  23. Simashkova, N. V., Klyushnik, T. P., and Yakupova, L. P. (2018) Clinical and biological approaches to the diagnostics and substantiation of personalized therapy in patients with autism spectrum disorders [in Russian], *Psikhiatriya*, **78**, 17-24.
  24. McCracken, J. T., Anagnostou, E., Arango, C., Dawson, G., Farchione, T., Mantua, V., McPartland, J.,

- Murphy, D., Pandina, G., and Veenstra-VanderWeele, J. (2021) Drug development for Autism Spectrum Disorder (ASD): progress, challenges, and future directions, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **48**, 3-31, doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.05.010.
25. Díaz-Caneja, C., State, M., Hagerman, R., Jacquemont, S., Marín, O., Bagni, C., Umbricht, D., Simonoff, E., de Andrés-Trelles, F., Kaale, A., Pandina, G., Gómez-Mancilla, B., Wang, P. P., Cusak, J., Sifakis, S., Leucht, S., Parellada, M., Loth, E., Charman, T., Buitelaar, J. K., Murphy, D., and Arango, C. (2021) A white paper on a neurodevelopmental framework for drug discovery in autism and other neurodevelopmental disorders, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **48**, 49-88, doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.02.020.
26. Ristori, M. V., Mortera, S. L., Marzano, V., Guerrero, S., Vernocchi, P., Ianiro, G., Gardini, S., Torre, G., Valeri, G., Vicari, S., Gasbarrini, A., and Putignani, L. (2020) Proteomics and metabolomics approaches towards a functional insight onto AUTISM spectrum disorders: phenotype stratification and biomarker discovery, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 6274, doi: 10.3390/ijms21176274.
27. Klyushnik, T. P., Androsova, L. V., Simashkova, N. V., Zozulya, S. A., Otman, I. N., Shushpanova, O. V., and Brusov, O. S. (2016) Clinical and laboratory diagnosis of autism spectrum disorders in children, *Lab. Sluzhba*, **5**, 22-27, doi: 10.17116/labs20165222-27.
28. Simashkova, N. V., Koval-Zaytsev, A. A., Ivanov, M. V., and Nikitina, S. G. (2021) Diagnostic, clinical, psychopathological, psychological aspects of the examination of children with autism spectrum disorders, *Psikhiatriya*, **19**, 45-53, doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-1-45-53.
29. Berry-Kravis, E. M., Harnett, M. D., Reines, S. A., Reese, M. A., Ethridge, L. E., Outtersson, A. H., Michalak, C., Furman, J., and Gurney, M. E. (2021) Inhibition of phosphodiesterase-4D in adults with fragile X syndrome: a randomized, placebo-controlled, phase 2 clinical trial, *Nat. Med.*, **27**, 862-870, doi: 10.1038/s41591-021-01321-w.
30. Lessard, M., Chouiali, A., Drouin, R., Sébire, G., and Corbin, F. (2012) Quantitative measurement of FMRP in blood platelets as a new screening test for fragile X syndrome, *Clin. Genet.*, **82**, 472-477, doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01798.x.
31. Pellerin, D., Lortie, A., and Corbin, F. (2018) Platelets as a surrogate disease model of neurodevelopmental disorders: insights from fragile X syndrome, *Platelets*, **29**, 113-124, doi: 10.1080/09537104.2017.1317733.
32. Pellerin, D., Çaku, A., Fradet, M., Bouvier, P., Dubé, J., and Corbin, F. (2016) Lovastatin corrects ERK pathway hyperactivation in fragile X syndrome: potential of platelet's signaling cascades as new outcome measures in clinical trials, *Biomarkers*, **21**, 497-508, doi: 10.3109/1354750X.2016.1160289.
33. Thurman, A. J., Potter, L. A., Kim, K., Tassone, F., Banasik, A., Potter, S. N., Bullard, L., Nguyen, V., McDuffie, A., Hagerman, R., and Abbeduto, L. (2020) Controlled trial of lovastatin combined with an open-label treatment of a parent-implemented language intervention in youth with fragile X syndrome, *J. Neurodev. Disord.*, **12**, 12, doi: 10.1186/s11689-020-09315-4.
34. Zhou, M. S., Nasir, M., Farhat, L. C., Kook, M., Artukoglu, B. B., and Bloch, M. H. (2021) Meta-analysis: pharmacologic treatment of restricted and repetitive behaviors in autism spectrum disorders, *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, **60**, 35-45, doi: 10.1016/j.jaac.2020.03.007.
35. Ramaekers, V. Th., Segers, K., Sequeira, J. M., Koenig, M., van Maldergem, L., Bours, V., Kornak, U., and Quadros, E. V. (2018) Genetic assessment and folate receptor autoantibodies in infantile-onset cerebral folate deficiency (CFD) syndrome, *Mol. Genet. Metab.*, **124**, 87-93, doi: 10.1016/j.ymgme.2018.03.001.
36. Ramaekers, V. Th., and Quadros, E. V. (2022) Cerebral folate deficiency syndrome: early diagnosis, intervention and treatment strategies, *Nutrients*, **14**, 3096, doi: 10.3390/nu14153096.
37. Cario, H., Bode, H., Debatin, K.-M., Opladen, T., and Schwarz, K. (2009) Congenital null mutations of the FOLR1 gene: a progressive neurologic disease and its treatment, *Neurology*, **73**, 2127-2129, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c679df.
38. Ramaekers, V. T., Rothenberg, S. P., Sequeira, J. M., Opladen, T., Blau, N., Quadros, E. V., and Selhub, J. (2005) Autoantibodies to folate receptors in the cerebral folate deficiency syndrome, *N. Engl. J. Med.*, **352**, 1985-1991, doi: 10.1056/NEJMoa043160.
39. Ramaekers, V. T., Sequeira, J. M., Thöny, B., and Quadros, E. V. (2020) Oxidative stress, folate receptor autoimmunity, and CSF findings in severe infantile autism, *Autism Res. Treat.*, **2020**, 1-14, doi: 10.1155/2020/9095284.
40. Frye, R. E., Sequeira, J. M., Quadros, E. V., James, S. J., and Rossignol, D. A. (2013) Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorder, *Mol. Psychiatry*, **18**, 369-381, doi: 10.1038/mp.2011.175.
41. Molloy, A. M., Quadros, E. V., Sequeira, J. M., Troendle, J. F., Scott, J. M., Kirke, P. N., and Mills, J. L. (2009) Lack of association between folate-receptor autoantibodies and neural-tube defects, *N. Engl. J. Med.*, **361**, 152-160, doi: 10.1056/NEJMoa0803783.
42. Ramaekers, V. T., Quadros, E. V., and Sequeira, J. M. (2013) Role of folate receptor autoantibodies in infantile autism, *Mol. Psychiatry*, **18**, 270-271, doi: 10.1038/mp.2012.22.
43. Renard, E., Leheup, B., Guéant-Rodriguez, R.-M., Oussalah, A., Quadros, E. V., and Guéant, J. L. (2020) Folinic acid improves the score of Autism in the EFFET

- placebo-controlled randomized trial, *Biochimie*, **173**, 57-61, doi: 10.1016/j.biochi.2020.04.019.
44. Quadros, E. V., Sequeira, J. M., Brown, W. T., Mevs, C., Marchi, E., Flory, M., Jenkins, E. C., Velinov, M. T., and Cohen, I. L. (2018) Folate receptor autoantibodies are prevalent in children diagnosed with autism spectrum disorder, their normal siblings and parents, *Autism Res.*, **11**, 707-712, doi: 10.1002/aur.1934.
  45. Frye, R. E., Slattery, J., Delhey, L., Furgerson, B., Strickland, T., Tippett, M., Sailey, A., Wynne, R., Rose, S., Melnyk, S., Jill James, S., Sequeira, J. M., and Quadros, E. V. (2018) Folinic acid improves verbal communication in children with autism and language impairment: a randomized double-blind placebo-controlled trial, *Mol. Psychiatry*, **23**, 247-256, doi: 10.1038/mp.2016.168.
  46. Rossignol, D. A., and Frye, R. E. (2021) Cerebral folate deficiency, folate receptor alpha autoantibodies and leucovorin (Folinic Acid) treatment in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis, *J. Pers. Med.*, **11**, 1141, doi: 10.3390/jpm11111141.
  47. Frye, R. E., Rossignol, D. A., Scahill, L., McDougle, C. J., Huberman, H., and Quadros, E. V. (2020) Treatment of folate metabolism abnormalities in autism spectrum disorder, *Semin. Pediatr. Neurol.*, **35**, 100835, doi: 10.1016/j.spn.2020.100835.
  48. Rossignol, D. A., and Frye, R. E. (2012) Substantial problems with measuring brain mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder using magnetic resonance spectroscopy, *J. Autism Dev. Disord.*, **42**, 640-642, doi: 10.1007/s10803-011-1276-z.
  49. Desai, A., Sequeira, J. M., and Quadros, E. V. (2016) The metabolic basis for developmental disorders due to defective folate transport, *Biochimie*, **126**, 31-42, doi: 10.1016/j.biochi.2016.02.012.
  50. Shoffner, J., Trommer, B., Thurm, A., Farmer, C., Langley, W. A., Soskey, L., Rodriguez, A. N., D'Souza, P., Spence, S. J., Hyland, K., and Swedo, S. E. (2016) CSF concentrations of 5-methyltetrahydrofolate in a cohort of young children with autism, *Neurology*, **86**, 2258-2263, doi: 10.1212/WNL.0000000000002766.
  51. Bent, S., Chen, Y., McDonald, M. G., Widjaja, F., Wahlberg, J., and Hendren, R. L. (2020) An examination of changes in urinary metabolites and behaviors with the use of leucovorin calcium in children with autism spectrum disorder (ASD), *Adv. Neurodev. Disord.*, **4**, 241-246, doi: 10.1007/s41252-020-00157-8.
  52. Watanabe, T., Abe, O., Kuwabara, H., Yahata, N., Takano, Y., Iwashiro, N., Natsubori, T., Aoki, Y., Takao, H., Kawakubo, Y., Kamio, Y., Kato, N., Miyashita, Y., Kasai, K., and Yamasue, H. (2014) Mitigation of sociocommunicational deficits of autism through oxytocin-induced recovery of medial prefrontal activity, *JAMA Psychiatry*, **71**, 166, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.3181.
  53. King, L. B., Walum, H., Inoue, K., Eyrych, N. W., and Young, L. J. (2016) Variation in the oxytocin receptor gene predicts brain region-specific expression and social attachment, *Biol. Psychiatry*, **80**, 160-169, doi: 10.1016/j.biopsych.2015.12.008.
  54. Green, L., Fein, D., Modahl, C., Feinstein, C., Waterhouse, L., and Morris, M. (2001) Oxytocin and autistic disorder: alterations in peptide forms, *Biol. Psychiatry*, **50**, 609-613, doi: 10.1016/S0006-3223(01)01139-8.
  55. Wu, S., Jia, M., Ruan, Y., Liu, J., Guo, Y., Shuang, M., Gong, X., Zhang, Y., Yang, X., and Zhang, D. (2005) Positive association of the oxytocin receptor gene (OXTR) with autism in the Chinese Han population, *Biol. Psychiatry*, **58**, 74-77, doi: 10.1016/j.biopsych.2005.03.013.
  56. Jacob, S., Brune, C. W., Carter, C. S., Leventhal, B. L., Lord, C., and Cook, E. H. (2007) Association of the oxytocin receptor gene (OXTR) in Caucasian children and adolescents with autism, *Neurosci. Lett.*, **417**, 6-9, doi: 10.1016/j.neulet.2007.02.001.
  57. Yrigollen, C. M., Han, S. S., Kochetkova, A., Babitz, T., Chang, J. T., Volkmar, F. R., Leckman, J. F., and Grigorenko, E. L. (2008) Genes controlling affiliative behavior as candidate genes for autism, *Biol. Psychiatry*, **63**, 911-916, doi: 10.1016/j.biopsych.2007.11.015.
  58. Andari, E., Duhamel, J.-R., Zalla, T., Herbrect, E., Leboyer, M., and Sirigu, A. (2010) Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 4389-4394, doi: 10.1073/pnas.0910249107.
  59. Liu, X., Kawamura, Y., Shimada, T., Otowa, T., Koishi, S., Sugiyama, T., Nishida, H., Hashimoto, O., Nakagami, R., Tochigi, M., Umekage, T., Kano, Y., Miyagawa, T., Kato, N., Tokunaga, K., and Sasaki, T. (2010) Association of the oxytocin receptor (OXTR) gene polymorphisms with autism spectrum disorder (ASD) in the Japanese population, *J. Hum. Genet.*, **55**, 137-141, doi: 10.1038/jhg.2009.140.
  60. Tansey, K. E., Brookes, K. J., Hill, M. J., Cochran, L. E., Gill, M., Skuse, D., Correia, C., Vicente, A., Kent, L., Gallagher, L., and Anney, R. J. L. (2010) Oxytocin receptor (OXTR) does not play a major role in the aetiology of autism: Genetic and molecular studies, *Neurosci. Lett.*, **474**, 163-167, doi: 10.1016/j.neulet.2010.03.035.
  61. Wermter, A.-K., Kamp-Becker, I., Hesse, P., Schulte-Körne, G., Strauch, K., and Remschmidt, H. (2010) Evidence for the involvement of genetic variation in the oxytocin receptor gene (OXTR) in the etiology of autistic disorders on high-functioning level, *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.*, **153B**, 629-639, doi: 10.1002/ajmg.b.31032.
  62. Campbell, D. B., Datta, D., Jones, S. T., Batey Lee, E., Sutcliffe, J. S., Hammock, E. A., and Levitt, P. (2011)

- Association of oxytocin receptor (OXTR) gene variants with multiple phenotype domains of autism spectrum disorder, *J. Neurodev. Disord.*, **3**, 101-112, doi: 10.1007/s11689-010-9071-2.
63. Al-Ali, Z., Yasseen, A. A., Al-Dujaili, A., Al-Karqully, A. J., McAllister, K. A., and Jumaah, A. S. (2022) The oxytocin receptor gene polymorphism rs2268491 and serum oxytocin alterations are indicative of autism spectrum disorder: A case-control paediatric study in Iraq with personalized medicine implications, *PLoS One*, **17**, e0265217, doi: 10.1371/journal.pone.0265217.
  64. Gregory, S. G., Connelly, J. J., Towers, A. J., Johnson, J., Biscocho, D., Markunas, C. A., Lintas, C., Abramson, R. K., Wright, H. H., Ellis, P., Langford, C. F., Worley, G., Delong, G. R., Murphy, S. K., Cuccaro, M. L., Persico, A., and Pericak-Vance, M. A. (2009) Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism, *BMC Med.*, **7**, 62, doi: 10.1186/1741-7015-7-62.
  65. Grieb, Z. A., and Lonstein, J. S. (2022) Oxytocin interactions with central dopamine and serotonin systems regulate different components of motherhood, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, **377**, 20210062, doi: 10.1098/rstb.2021.0062.
  66. Borie, A. M., Young, L. J., and Liu, R. C. (2022) Sex-specific and social experience-dependent oxytocin-endocannabinoid interactions in the nucleus accumbens: implications for social behavior, *Philos Trans R. Soc Lond B Biol Sci.*, **377**, 20210057, doi: 10.1098/rstb.2021.0057.
  67. Putnam, P. T., and Chang, S. W. C. (2022) Interplay between the oxytocin and opioid systems in regulating social behavior, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, **377**, 20210050, doi: 10.1098/rstb.2021.0050.
  68. Moerkerke, M., Peeters, M., de Vries, L., Daniels, N., Steyaert, J., Alaerts, K., and Boets, B. (2021) Endogenous oxytocin levels in autism a meta-analysis, *Brain Sci.*, **11**, 1545, doi: 10.3390/brainsci11111545.
  69. Rokicki, J., Kaufmann, T., de Lange, A. G., van der Meer, D., Bahrami, S., Sartorius, A. M., Haukvik, U. K., Steen, N. E., Schwarz, E., Stein, D. J., Nærland, T., Andreassen, O. A., Westlye, L. T., and Quintana, D. S. (2022) Oxytocin receptor expression patterns in the human brain across development, *Neuropsychopharmacology*, **47**, 1550-1560, doi: 10.1038/s41386-022-01305-5.
  70. Parker, K. J., Oztan, O., Libove, R. A., Mohsin, N., Karhson, D. S., Sumiyoshi, R. D., Summers, J. E., Hinman, K. E., Motonaga, K. S., Phillips, J. M., Carson, D. S., Fung, L. K., Garner, J. P., and Hardan, A. Y. (2019) A randomized placebo-controlled pilot trial shows that intranasal vasopressin improves social deficits in children with autism, *Sci. Transl. Med.*, **11**, eaau7356, doi: 10.1126/scitranslmed.aau7356.
  71. Alaerts, K., Steyaert, J., Vanaudenaerde, B., Wenderoth, N., and Bernaerts, S. (2021) Changes in endogenous oxytocin levels after intranasal oxytocin treatment in adult men with autism: An exploratory study with long-term follow-up, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **43**, 147-152, doi: 10.1016/j.euroneuro.2020.11.014.
  72. Winterton, A., Westlye, L. T., Steen, N. E., Andreassen, O. A., and Quintana, D. S. (2021) Improving the precision of intranasal oxytocin research, *Nat Hum Behav.*, **5**, 9-18, doi: 10.1038/s41562-020-00996-4.
  73. Spanos, M., Chandrasekhar, T., Kim, S.-J., Hamer, R. M., King, B. H., McDougale, C. J., Sanders, K. B., Gregory, S. G., Kolevzon, A., Veenstra-VanderWeele, J., and Sikich, L. (2020) Rationale, design, and methods of the Autism Centers of Excellence (ACE) network study of oxytocin in autism to improve reciprocal social behaviors (SOARS-B), *Contemp. Clin. Trials*, **98**, 106103, doi: 10.1016/j.cct.2020.106103.
  74. Erdman, S. E., and Poutahidis, T. (2016) Microbes and oxytocin: benefits for host physiology and behavior, *Int. Rev. Neurobiol.*, **131**, 91-126, doi: 10.1016/bs.irn.2016.07.004.
  75. Sgritta, M., Dooling, S. W., Buffington, S. A., Momin, E. N., Francis, M. B., Britton, R. A., and Costa-Mattioli, M. (2019) Mechanisms underlying microbial-mediated changes in social behavior in mouse models of autism spectrum disorder, *Neuron*, **101**, 246-259, doi: 10.1016/j.neuron.2018.11.018.
  76. Huang, M., Liu, K., Wei, Z., Feng, Z., Chen, J., Yang, J., Zhong, Q., Wan, G., and Kong, X. J. (2021) Serum oxytocin level correlates with gut microbiome dysbiosis in children with autism spectrum disorder, *Front. Neurosci.*, **15**, 721884, doi: 10.3389/fnins.2021.721884.
  77. Oztan, O., Garner, J. P., Partap, S., Sherr, E. H., Hardan, A. Y., Farmer, C., Thurm, A., Swedo, S. E., and Parker, K. J. (2018) Cerebrospinal fluid vasopressin and symptom severity in children with autism, *Ann. Neurol.*, **84**, 611-615, doi: 10.1002/ana.25314.
  78. Carson, D. S., Garner, J. P., Hyde, S. A., Libove, R. A., Berquist, S. W., Hornbeak, K. B., Jackson, L. P., Sumiyoshi, R. D., Howerton, C. L., Hannah, S. L., Partap, S., Phillips, J. M., Hardan, A. Y., and Parker, K. J. (2015) Arginine vasopressin is a blood-based biomarker of social functioning in children with autism, *PLoS One*, **10**, e0132224, doi: 10.1371/journal.pone.0132224.
  79. Parker, K. J. (2022) Leveraging a translational research approach to drive diagnostic and treatment advances for autism, *Mol. Psychiatry*, **27**, 2650-2658, doi: 10.1038/s41380-022-01532-8.
  80. Port, R. G., Oberman, L. M., and Roberts, T. P. (2019) Revisiting the excitation/inhibition imbalance hypothesis of ASD through a clinical lens, *Br. J. Radiol.*, **92**, 20180944, doi: 10.1259/bjr.20180944.
  81. Hassan, T. H., Abdelrahman, H. M., Abdel Fattah, N. R., El-Masry, N. M., Hashim, H. M., El-Gerby, K. M.,



- and Abdel Fattah, N. R. (2013) Blood and brain glutamate levels in children with autistic disorder, *Res. Autism Spectr. Disord.*, **7**, 541-548, doi: 10.1016/j.rasd.2012.12.005.
82. Zhang, L., Huang, C. C., Dai, Y., Luo, Q., Ji, Y., Wang, K., Deng, S., Yu, J., Xu, M., Du, X., Tang, Y., Shen, C., Feng, J., Sahakian, B. J., Lin, C. P., and Li, F. (2020) Symptom improvement in children with autism spectrum disorder following bumetanide administration is associated with decreased GABA/glutamate ratios, *Transl. Psychiatry*, **10**, 9, doi: 10.1038/s41398-020-0692-2.
  83. McCracken, J. T. (2018) Target engagement of AZD7325 in Adults with ASD, *J. Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, **57**, S287, doi: 10.1016/j.jaac.2018.07.683.
  84. Ajram, L. A., Horder, J., Mendez, M. A., Galanopoulos, A., Brennan, L. P., Wichers, R. H., Robertson, D. M., Murphy, C. M., Zinkstok, J., Ivin, G., Heasman, M., Meek, D., Tricklebank, M. D., Barker, G. J., Lythgoe, D. J., Edden, R. A. E., Williams, S. C., Murphy, D. G. M., and McAloon, G. M. (2017) Shifting brain inhibitory balance and connectivity of the prefrontal cortex of adults with autism spectrum disorder, *Transl. Psychiatry*, **7**, e1137, doi: 10.1038/tp.2017.104.
  85. Grabb, M. C., Cross, A. J., Potter, W. Z., and McCracken, J. T. (2016) Derisking psychiatric drug development: The NIMH's fast fail program, a novel precompetitive model, *J. Clin. Psychopharmacol.*, **36**, 419-421, doi: 10.1097/JCP.0000000000000536.
  86. De Stefano, L. A., Schmitt, L. M., White, S. P., Mosconi, M. W., Sweeney, J. A., and Ethridge, L. E. (2019) Developmental effects on auditory neural oscillatory synchronization abnormalities in autism spectrum disorder, *Front. Integr. Neurosci.*, **13**, 34, doi: 10.3389/fnint.2019.00034.
  87. Bromander, S., Anckarsäter, R., Kristiansson, M., Blennow, K., Zetterberg, H., Anckarsäter, H., and Wass, C. E. (2012) Changes in serum and cerebrospinal fluid cytokines in response to non-neurological surgery: an observational study, *J. Neuroinflammation*, **9**, 758, doi: 10.1186/1742-2094-9-242.
  88. Pardo, C. A., Farmer, C. A., Thurm, A., Shebl, F. M., Ilieva, J., Kalra, S., and Swedo, S. (2017) Serum and cerebrospinal fluid immune mediators in children with autistic disorder: a longitudinal study, *Mol. Autism*, **8**, 1, doi: 10.1186/s13229-016-0115-7.
  89. Vargas, D. L., Nascimbene, C., Krishnan, C., Zimmerman, A. W., and Pardo, C. A. (2005) Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism, *Ann. Neurol.*, **57**, 67-81, doi: 10.1002/ana.20315.
  90. Estes, M. L., and McAllister, A. K. (2015) Immune mediators in the brain and peripheral tissues in autism spectrum disorder, *Nat. Rev. Neurosci.*, **16**, 469-486, doi: 10.1038/nrn3978.
  91. Li, Q., Zhang, L., Shan, H., Yu, J., Dai, Y., He, H., Li, W. G., Langley, C., Sahakian, B. J., Yao, Y., Luo, Q., and Li, F. (2022) The immuno-behavioural covariation associated with the treatment response to bumetanide in young children with autism spectrum disorder, *Transl. Psychiatry*, **12**, 228, doi: 10.1038/s41398-022-01987-x.
  92. Li, X., Chauhan, A., Sheikh, A. M., Patil, S., Chauhan, V., Li, X. M., Ji, L., Brown, T., and Malik, M. (2009) Elevated immune response in the brain of autistic patients, *J. Neuroimmunol.*, **207**, 111-116, doi: 10.1016/j.jneuroim.2008.12.002.
  93. Saghazadeh, A., Ataeinia, B., Keynejad, K., Abdolalizadeh, A., Hirbod-Mobarakeh, A., and Rezaei, N. (2019) A meta-analysis of pro-inflammatory cytokines in autism spectrum disorders: effects of age, gender, and latitude, *J. Psychiatr. Res.*, **115**, 90-102, doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.05.019.
  94. Molloy, C. A., Morrow, A. L., Meinzen-Derr, J., Schleifer, K., Dienger, K., Manning-Courtney, P., Altaye, M., and Wills-Karp, M. (2006) Elevated cytokine levels in children with autism spectrum disorder, *J. Neuroimmunol.*, **172**, 198-205, doi: 10.1016/j.jneuroim.2005.11.007.
  95. Resta-Lenert, S., and Barrett, K. E. (2006) Probiotics and commensals reverse TNF- $\alpha$ - and IFN- $\gamma$ -induced dysfunction in human intestinal epithelial cells, *Gastroenterology*, **130**, 731-746, doi: 10.1053/j.gastro.2005.12.015.
  96. Bertelsen, L. S., Eckmann, L., and Barrett, K. E. (2004) Prolonged interferon- $\gamma$  exposure decreases ion transport, NKCC1, and Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase expression in human intestinal xenografts *in vivo*, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **286**, G157-G165, doi: 10.1152/ajpgi.00227.2003.
  97. Sharp, T., and Barnes, N. M. (2020) Central 5-HT receptors and their function; present and future, *Neuropharmacology*, **177**, 108155, doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.108155.
  98. Rose Meyer, R. (2013) A review of the serotonin transporter and prenatal cortisol in the development of autism spectrum disorders, *Mol. Autism*, **4**, 37, doi: 10.1186/2040-2392-4-37.
  99. Andersson, M., Tangen, Å., Farde, L., Bölte, S., Halldin, C., Borg, J., and Lundberg, J. (2021) Serotonin transporter availability in adults with autism – a positron emission tomography study, *Mol. Psychiatry*, **26**, 1647-1658, doi: 10.1038/s41380-020-00868-3.
  100. Sutcliffe, J. S., Delahanty, R. J., Prasad, H. C., McCauley, J. L., Han, Q., Jiang, L., Li, C., Folstein, S. E., and Blakely, R. D. (2005) Allelic heterogeneity at the serotonin transporter locus (SLC6A4) confers susceptibility to autism and rigid-compulsive behaviors, *Am. J. Hum. Genet.*, **77**, 265-279, doi: 10.1086/432648.
  101. Adamsen, D., Ramaekers, V., Ho, H. T., Britschgi, C., Rüfenacht, V., Meili, D., Bobrowski, E., Philippe, P.,

- Nava, C., Van Maldergem, L., Bruggmann, R., Walitza, S., Wang, J., Grünblatt, E., and Thöny, B. (2014) Autism spectrum disorder associated with low serotonin in CSF and mutations in the SLC29A4 plasma membrane monoamine transporter (PMAT) gene, *Mol. Autism*, **5**, 43, doi: 10.1186/2040-2392-5-43.
102. Murphy, D. G., Daly, E., Schmitz, N., Toal, F., Murphy, K., Curran, S., Erlandsson, K., Eersels, J., Kerwin, R., Ell, P., and Travis, M. (2006) Cortical serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding and social communication in adults with Asperger's syndrome: an *in vivo* SPECT study, *Am. J. Psychiatry*, **163**, 934-936, doi: 10.1176/ajp.2006.163.5.934.
103. Makkonen, I., Riikonen, R., Kokki, H., Airaksinen, M. M., and Kuikka, J. T. (2008) Serotonin and dopamine transporter binding in children with autism determined by SPECT, *Dev. Med. Child Neurol.*, **50**, 593-597, doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.03027.x.
104. Goldberg, J., Anderson, G. M., Zwaigenbaum, L., Hall, G. B., Nahmias, C., Thompson, A., and Szatmari, P. (2009) Cortical serotonin type-2 receptor density in parents of children with autism spectrum disorders, *J. Autism Dev. Disord.*, **39**, 97-104, doi: 10.1007/s10803-008-0604-4.
105. Beversdorf, D. Q., Nordgren, R. E., Bonab, A. A., Fischman, A. J., Weise, S. B., Dougherty, D. D., Felopulos, G. J., Zhou, F. C., and Bauman, M. L. (2012) 5-HT<sub>2</sub> receptor distribution shown by [<sup>18</sup>F] setoperone PET in high-functioning autistic adults, *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, **24**, 191-197, doi: 10.1176/appi.neuropsych.11080202.
106. Nakamura, K., Sekine, Y., Ouchi, Y., Tsujii, M., Yoshikawa, E., Futatsubashi, M., Tsuchiya, K. J., Sugihara, G., Iwata, Y., Suzuki, K., Matsuzaki, H., Suda, S., Sugiyama, T., Takei, N., and Mori, N. (2010) Brain serotonin and dopamine transporter bindings in adults with high-functioning autism, *Arch. Gen. Psychiatry*, **67**, 59, doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.137.
107. Chugani, D. C., Muzik, O., Behen, M., Rothermel, R., Janisse, J. J., Lee, J., and Chugani, H. T. (1999) Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children, *Ann. Neurol.*, **45**, 287-295, doi: 10.1002/1531-8249(199903)45:3<287::aid-ana3>3.0.co;2-9.
108. Chen, R., Davis, L. K., Guter, S., Wei, Q., Jacob, S., Potter, M. H., Cox, N. J., Cook, E. H., Sutcliffe, J. S., and Li, B. (2017) Leveraging blood serotonin as an endophenotype to identify *de novo* and rare variants involved in autism, *Mol. Autism*, **8**, 14, doi: 10.1186/s13229-017-0130-3.
109. Gabriele, S., Sacco, R., and Persico, A. M. (2014) Blood serotonin levels in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis, *Eur. Neuro-psychopharmacol.*, **24**, 919-929, doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.02.004.
110. Wichers, R. H., Findon, J. L., Jelsma, A., Giampietro, V., Stoencheva, V., Robertson, D. M., Murphy, C. M., Blainey, S., McAlonan, G., Ecker, C., Rubia, K., Murphy, D. G. M., and Daly, E. M. (2021) Modulation of atypical brain activation during executive functioning in autism: a pharmacological MRI study of tianeptine, *Mol. Autism*, **12**, 14, doi: 10.1186/s13229-021-00422-0.
111. Israelyan, N., and Margolis, K. G. (2018) Serotonin as a link between the gut-brain-microbiome axis in autism spectrum disorders, *Pharmacol. Res.*, **132**, 1-6, doi: 10.1016/j.phrs.2018.03.020.
112. Mulder, E. J., Anderson, G. M., Kemperman, R. F. J., Oosterloo-Duinkerken, A., Minderaa, R. B., and Kema, I. P. (2010) Urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid, serotonin and 6-sulphatoxymelatonin in normoserotonemic and hyper-serotonemic autistic individuals, *Neuropsychobiology*, **61**, 27-32, doi: 10.1159/000258640.
113. Zuniga-Kennedy, M., Davoren, M., Shuffrey, L. C., Luna, R. A., Savidge, T., Prasad, V., Anderson, G. M., Veenstra-VanderWeele, J., and Williams, K. C. (2022) Intestinal predictors of whole blood serotonin levels in children with or without autism, *J. Autism Dev. Disord.*, **52**, 3780-3789, doi: 10.1007/s10803-022-05597-w.
114. Robson, M. J., Quinlan, M. A., Margolis, K. G., Gajewski-Kurdziel, P. A., Veenstra-VanderWeele, J., Gershon, M. D., Watterson, D. M., and Blakeley, R. D. (2018) p38 $\alpha$  MAPK signaling drives pharmacologically reversible brain and gastrointestinal phenotypes in the SERT Ala56 mouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **115**, E10245-E10254, doi: 10.1073/pnas.1809137115.
115. Daly, E., Ecker, C., Hallahan, B., Deeley, Q., Craig, M., Murphy, C., Johnston, P., Spain, D., Gillan, N., Gudbrandsen, M., Brammer, M., Giampietro, V., Lamar, M., Page, L., Toal, F., Schmitz, N., Cleare, A., Robertson, D., Rubia, K., and Murphy, D. G. (2014) Response inhibition and serotonin in autism: a functional MRI study using acute tryptophan depletion, *Brain*, **137**, 2600-2610, doi: 10.1093/brain/awu178.
116. Boccuto, L., Chen, C. F., Pittman, A. R., Skinner, C. D., McCartney, H. J., Jones, K., Bochner, B. R., Stevenson, R. E., and Schwartz, C. E. (2013) Decreased tryptophan metabolism in patients with autism spectrum disorders, *Mol. Autism*, **4**, 16, doi: 10.1186/2040-2392-4-16.
117. Migliarini, S., Pacini, G., Pelosi, B., Lunardi, G., and Pasqualetti, M. (2013) Lack of brain serotonin affects postnatal development and serotonergic neuronal circuitry formation, *Mol. Psychiatry*, **18**, 1106-1118, doi: 10.1038/mp.2012.128.
118. Agus, A., Planchais, J., and Sokol, H. (2018) Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease, *Cell Host Microbe*, **23**, 716-724, doi: 10.1016/j.chom.2018.05.003.

119. Tang, W., Zhu, H., Feng, Y., Guo, R., and Wan, D. (2020) The impact of gut microbiota disorders on the blood-brain barrier, *Infect. Drug Resist.*, **13**, 3351-3363, doi: 10.2147/IDR.S254403.
120. Luo, Y., Eran, A., Palmer, N., Avillach, P., Levy-Moonshine, A., Szolovits, P., and Kohane, I. S. (2020) A multidimensional precision medicine approach identifies an autism subtype characterized by dyslipidemia, *Nat. Med.*, **26**, 1375-1379, doi: 10.1038/s41591-020-1007-0.
121. Sikora, D. M., Pettit-Kekel, K., Penfield, J., Merckens, L. S., and Steiner, R. D. (2006) The near universal presence of autism spectrum disorders in children with Smith–Lemli–Opitz syndrome, *Am. J. Med. Genet. A*, **140**, 1511-1518, doi: 10.1002/ajmg.a.31294.
122. Gong, H., Dong, W., Rostad, S. W., Marcovina, S. M., Albers, J. J., Brunzell, J. D., and Vuletic, S. (2013) Lipoprotein lipase (LPL) is associated with neurite pathology and its levels are markedly reduced in the dentate gyrus of Alzheimer's disease brains, *J. Histochem. Cytochem.*, **61**, 857-868, doi: 10.1369/0022155413505601.
123. Beffert, U., Stolt, P. C., and Herz, J. (2004) Functions of lipoprotein receptors in neurons, *J. Lipid Res.*, **45**, 403-409, doi: 10.1194/jlr.R300017-JLR200.
124. Kysenius, K., Muggalla, P., Mätlik, K., Arumäe, U., and Huttunen, H. J. (2012) PCSK9 regulates neuronal apoptosis by adjusting ApoER2 levels and signaling, *Cell. Mol. Life Sci.*, **69**, 1903-1916, doi: 10.1007/s00018-012-0977-6.
125. Buchovecky, C. M., Turley, S. D., Brown, H. M., Kyle, S. M., McDonald, J. G., Liu, B., Pieper, A. A., Huang, W., Katz, D. M., Russell, D. W., Shendure, J., and Justice, M. J. (2013) A suppressor screen in Mecp2 mutant mice implicates cholesterol metabolism in Rett syndrome, *Nat. Genet.*, **45**, 1013-1020, doi: 10.1038/ng.2714.
126. Tierney, E., Remaley, A. T., Thurm, A., Jager, L. R., Wassif, C. A., Kratz, L. E., Bailey-Wilson, J. E., Bukelis, I., Sarphare, G., Jung, E. S., Brand, B., Noah, K. K., and Porter, F. D. (2021) Sterol and lipid analyses identifies hypolipidemia and apolipoprotein disorders in autism associated with adaptive functioning deficits, *Transl. Psychiatry*, **11**, 471, doi: 10.1038/s41398-021-01580-8.
127. Frye, R. E. (2020) Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder: unique abnormalities and targeted treatments, *Semin. Pediatr. Neurol.*, **35**, 100829, doi: 10.1016/j.spen.2020.100829.
128. Oliveira, G., Ataíde, A., Marques, C., Miguel, T. S., Coutinho, A. M., Mota-Vieira, L., Gonçalves, E., Lopes, N. M., Rodrigues, V., Carmona da Mota, H., and Vicente, A. M. (2007) Epidemiology of autism spectrum disorder in Portugal: prevalence, clinical characterization, and medical conditions, *Dev. Med. Child Neurol.*, **49**, 726-733, doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00726.x.
129. Demarquoy, C., and Demarquoy, J. (2019) Autism and carnitine: A possible link, *World J. Biol. Chem.*, **10**, 7-16, doi: 10.4331/wjbc.v10.i1.7.
130. Fahmy, S. F., El-Hamamsy, M., Zaki, O., and Badary, O. A. (2013) Effect of L-carnitine on behavioral disorder in autistic children, *Value Health*, **16**, A15, doi: 10.1016/j.jval.2013.03.092.

## DIFFERENTIATED APPROACH TO THE PHARMACOTHERAPY OF AUTISM SPECTRUM DISORDERS: BIOCHEMICAL ASPECTS

### Review

I. S. Boksha\*, T. A. Prokhorova, E. B. Tereshkina, O. K. Savushkina, and G. Sh. Burbaeva

*Mental Health Research Center, 115522 Moscow, Russia; e-mail: boksha\_irina@mail.ru*

Autism Spectrum Disorders (ASD) are highly heterogeneous neurodevelopmental disorders caused by a complex interaction of numerous genetic and environmental factors and leading to deviations in the nervous system formation at very early developmental stages. Currently, there are no accepted pharmacological treatments for so-called core symptoms of ASD, such as social communication disorders and restricted and repetitive behavior patterns. The lack of knowledge about biological basis of ASD, the absence of clinically significant biochemical parameters reflecting abnormalities in signaling molecular cascades controlling the nervous system development and functioning, and the lack of methods for selection of clinically and biologically homogeneous subgroups are considered among the causes for the failure of clinical trials of ASD pharmacotherapy. This review considers the possibilities of applying a differentiated clinical and biological approach to the targeted search for ASD pharmacotherapy with an emphasis on biochemical markers associated with ASD and attempts to stratify patients by biochemical parameters. The use of approach such as “target-oriented therapy and assessment of the status of the target before and during the treatment to identify patients with a positive response to treatment” is discussed using the published results of clinical trials as examples. It is concluded that the identification of biochemical parameters for the identification of distinct

subgroups among ASD patients requires research on large samples reflecting the clinical and biological diversity of patients with ASD, and the use of unified approaches for such studies. An integrated approach, including clinical observation, clinical-psychological assessment of patient behavior, study of anamnesis and description of individual molecular profiles should become a new strategy for stratifying and subgrouping patients with ASD for clinical pharmacotherapeutic trials, as well as for evaluating its efficiency.

*Keywords:* autism spectrum disorders, pharmacotherapy, biomarkers, molecular targets