

Обзоры

©Коллектив авторов, 2026
УДК 616.8-092

Клюшник Т.П.¹, Александренкова А.Н.^{1,2}, Генералов В.О.¹, Ободзинская Т.Е.¹, Морозов С.Г.², Ларионов Г.В.¹

Перекрывающиеся патогенетические механизмы расстройств аутистического спектра и болезни Альцгеймера

¹ООО «МедЛайн», клиника «ПланетаМед», 117105, Москва, Россия, Варшавское ш., д. 13, стр. 2

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, Россия, Балтийская ул., д. 8

Настоящий аналитический обзор посвящен рассмотрению общих патофизиологических механизмов, а также генетического пересечения расстройств аутистического спектра (РАС) и болезни Альцгеймера (БА), которые традиционно рассматриваются как отдельные патологии, связанные с разными периодами жизни человека. В обзоре обсуждается общая сеть взаимосвязанных биологических процессов, объединяющая РАС и БА, включая хроническое нейровоспаление, процессы нейродегенерации и окислительного стресса, митохондриальную дисфункцию и энергетическую недостаточность, а также гормональную дисфункцию. Приведенные данные исследований свидетельствуют, что БА и РАС связывает ряд сходных патофизиологических процессов на клеточном уровне, которые формируют универсальный патогенетический каркас, приводящий к дисфункции и гибели нейронов. Современные исследования этих процессов помогают разрабатывать сходные подходы к лечению, несмотря на отличия в клинических проявлениях и возрасте дебюта.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра; аутизм; болезнь Альцгеймера; нейродегенерация; нейровоспаление; митохондриальная дисфункция

Для цитирования: Клюшник Т.П., Александренкова А.Н., Генералов В.О., Ободзинская Т.Е., Морозов С.Г., Ларионов Г.В. Перекрывающиеся патогенетические механизмы расстройств аутистического спектра и болезни Альцгеймера. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(2): 166-179.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.166-179

Участие авторов: Генералов В.О. – разработка концепции исследования, курирование и анализ данных; Клюшник Т.П., Морозов С.Г. – разработка концепции исследования, курирование и анализ данных, научное редактирование текста; Ободзинская Т.Е. – руководство и координация работ, написание и редактирование текста; Александренкова А.Н., Ларионов Г.В. – сбор и обработка материала, написание текста.

Для корреспонденции: Александренкова Ангелина Николаевна, e-mail: a.aleksandrenkova@bk.ru

Финансирование. Тема госзадания FGUFU-2025-0007.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 23.01.2026

Принята к печати 14.03.2026

Опубликована 30.06.2026

Klyushnik T.P.¹, Aleksandrenkova A.N.^{1,2}, Generalov V.O.¹, Obodzinskaya T.E.¹, Morozov S.G.², Larionov G.V.¹

Resembling pathogenetic mechanisms of autism spectrum disorders and Alzheimer's disease

¹Medline LLC, Medical Center «PlanetaMed», 13, bld. 2 Varshavskoye hw., Moscow, 117105, Russian Federation

²Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8 Baltiyskaya Str., Moscow, 125315, Russian Federation

This analytical review examines the common pathophysiological mechanisms and genetic resemblance of autism spectrum disorders (ASD) and Alzheimer's disease (AD), which are commonly viewed as separate pathologies associated with different periods of human life. A common network of interconnected biological processes that unite ASD and AD, including chronic neuroinflammation, neurodegeneration and oxidative stress, mitochondrial dysfunction

and energy deficiency, as well as hormonal dysfunction of various endocrine systems are being discussed in the review. The presented research data indicate that AD and ASD share a number of similar pathophysiological processes at the level of molecules, genes, and cellular mechanisms, which form a universal pathogenetic framework leading to neuronal dysfunction and death. Current researches on these processes are effective for developing common or similar treatment approaches at the biological level, despite differences in clinical manifestations and age of onset.

Keywords: autism spectrum disorders; autism; Alzheimer's disease; neurodegeneration; neuroinflammation; mitochondrial dysfunction

For citation: Klyushnik T.P., Aleksandrenkova A.N., Generalov V.O., Obodzinskaya T.E., Morozov S.G., Larionov G.V. Resembling pathogenetic mechanisms of autism spectrum disorders and Alzheimer's disease. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(2): 166-179. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.166-179

Author contribution: Generalov V.O. – development of the research concept, data curation and analysis; Klyushnik T.P., Morozov S.G. – development of the research concept, data curation and analysis, scientific editing of the text; Obodzinskaya T.E. – supervision and coordination of work, writing and editing of the article; Aleksandrenkova A.N., Larionov G.V. – collection and processing of material, writing of the article.

For correspondence: *Angelina N. Aleksandrenkova*, jr. researcher of laboratory of general and perinatal neuroimmunopathology, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, clinical biochemist of medical center "PlanetaMed", e-mail: a.aleksandrenkova@bk.ru

Information about the authors:

Klyushnik T.P., <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

Aleksandrenkova A.N., <https://orcid.org/0000-0003-4238-5634>

Generalov V.O., <https://orcid.org/0000-0002-7328-5698>

Obodzinskaya T.E., <https://orcid.org/0000-0003-3371-7537>

Morozov S.G., <https://orcid.org/0000-0001-5822-5729>

Larionov G.V., <https://orcid.org/0009-0006-8893-6402>

Financing. Government Assignment, Topic FGFU-2025-0007.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 23.01.2026

Accepted 14.03.2026

Published 30.06.2026

Введение

Расстройства аутистического спектра (РАС), связанные с нарушениями развития нервной системы, и возраст-ассоциированные деменции, включая болезнь Альцгеймера (БА), относящиеся к нейродегенеративным заболеваниям, поражают людей на двух противоположных этапах жизни: в раннем детстве и в пожилом возрасте соответственно. За последние два десятилетия наблюдается драматический рост диагностированных случаев РАС и БА как во всем мире, так и в России, что диктует необходимость изучения их патогенеза с целью выявления новых терапевтических подходов [1, 2].

РАС и БА в целом различаются по клиническим проявлениям и по возрасту дебюта, вместе с тем они имеют ряд схожих симптомов (коммуникативные и когнитивные нарушения, деменция, тревожность, депрессия, нарушения сна, ослабление нервно-мышечной связи, повышенная утомляемость, чрезмерная реакция на сенсорные или физические раздражители и др.), а также перекрывающиеся механизмы патогенеза и общие генетические

факторы, способствующие развитию этих патологических процессов [1, 3, 4].

Несмотря на то, что общие механизмы патогенеза РАС и БА, а также влияние конкретных генных мутаций на развитие этих заболеваний требуют дальнейшего изучения, представленные в современной научной литературе данные позволяют выделить перекрывающиеся ключевые механизмы, к которым относятся хроническое нейровоспаление и ассоциированное с ним системное воспаление, нейродегенерация и окислительный стресс, митохондриальная дисфункция и энергетическая недостаточность, а также гормональная дисфункция. Для этих патологических состояний установлено также наличие ряда совпадений в генетических мутациях.

Настоящий аналитический обзор посвящен рассмотрению общих патофизиологических механизмов, а также генетического пересечения РАС и БА, которые традиционно рассматриваются как отдельные нозологические формы, связанные с разными периодами жизни человека. Данные были собраны из веб-баз данных, включая Yahoo, Google Scholar, PubMed и Web of Science.

Хроническое нейровоспаление

Нейровоспаление является одним из ключевых патогенетических звеньев, связывающих аутизм и болезнь Альцгеймера. Центральным механизмом нейровоспаления является активация микроглии – резидентных иммунных клеток головного мозга, выполняющих функции макрофагов и осуществляющих иммунный надзор в ЦНС.

Процесс хронического нейровоспаления, опосредованный активацией микроглии, ассоциирован с системным воспалением и характерен для обеих нозологических форм, что подтверждается выявлением повышенного уровня провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин- 1β (IL- 1β) и интерферон- γ (IFN- γ), а также других маркеров воспаления в ряде областей мозга, спинномозговой жидкости, а также в плазме крови пациентов с РАС и БА. Провоспалительные цитокины запускают каскад событий, включая нарушение нейротрансмиссии, эксайтотоксическую гибель нейронов, модуляцию высвобождения и обратного захвата глутамата, нарушение гематоэнцефалического барьера и инфильтрацию воспалительных иммунных клеток в ЦНС. Эти механизмы релевантны для обеих патологий [1, 5, 6].

Несмотря на ведущую роль нейровоспаления в патогенезе как РАС, так и БА, необходимо отметить различную этиологию, то есть ведущие факторы, вызывающие активацию микроглии при рассматриваемых патологических состояниях.

Главными триггерами нейровоспаления при РАС является повышенная антигенная нагрузка, вызывающая чрезмерную активацию иммунной системы на фоне особой генетической предрасположенности. Повышенная антигенная нагрузка в первые месяцы/годы жизни ребенка может быть связана с тяжелыми инфекциями (в первую очередь, – вирусными), вакцинацией, стрессом, токсинами, дисбиозом кишечника [7, 8].

В качестве возможной причины развития нейровоспаления при РАС рассматривается активация иммунной системы матери в первом триместре беременности, также связанная с инфекциями, метаболическими нарушениями, стрессом, токсическими факторами. Эти факторы способствуют повышению уровня провоспалительных цитокинов и активированных моноцитов, которые через незрелый гематоэнцефалический барьер могут проникать в мозг и активировать микроглию [9, 10, 11].

Основными триггерами нейровоспаления и активации микроглии при БА служат отложения β -амилоида (A β), а также гиперфосфорилированный тау-белок. Хроническое системное воспаление в других органах,

связанное с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, также может способствовать нейровоспалению при БА [12, 13].

Современные исследования свидетельствуют о важной роли оси «кишечник-мозг» в поддержании нейровоспаления в обеих группах расстройств. Изменения в составе кишечной микробиоты отмечаются как при нейродегенеративных заболеваниях, так и при РАС [14, 15].

Различные повреждающие факторы, выступающие в качестве триггеров воспаления при РАС и БА, связываются с рецепторами класса TLR (toll-like receptors), относящимися к «паттерн-распознающим рецепторам» (pattern-recognizing receptors – PRR), а также с другими рецепторами, экспрессирующимися на всех иммунocyтах, независимо от их локализации (мозг, периферия). Важно, что эти рецепторы распознают как определенные молекулярные комплексы (паттерны) микробных клеток, вирусов, грибов, так и высокомолекулярные продукты деструкции собственных тканей организма, включая внеклеточную АТФ, агрегаты белков, амилоид- β (A β), окисленные липопротеины низкой плотности, кристаллы холестерина и др., опосредуя развитие стерильной воспалительной реакции при различных заболеваниях [16, 17].

Другим важнейшим рецептором иммунocyтов является TREM-2 (triggering receptor expressed on myeloid cells-2) – рецептор, экспрессирующийся на миелоидных клетках. Он связывает различные лиганды – фосфолипиды, гликолипиды, аполипотеины, а также индуцирует фагоцитоз. При развитии и регуляции воспалительного ответа TLR и TREM-2 вступают во взаимодействие с последующим запуском внутриклеточных сигнальных путей [18]. Сигнальные пути включают рецепторы, эффекторы, вторичные мессенджеры и другие компоненты. В большинстве случаев процесс активации какого-либо метаболического процесса находится под контролем не одной, а нескольких систем внутриклеточной сигнализации, и для клеточного ответа важна взаимосвязь этих систем [19]. TLR и TREM-2 участвуют в патогенезе как аутизма, так и болезни Альцгеймера.

Следствием активации микроглии является повышение синтеза провоспалительных цитокинов, свободных радикалов кислорода и других токсических молекул. Провоспалительные цитокины IL-6, TNF- α и др. нарушают работу нейротрансмиттерных систем (ацетилхолиновой, дофаминовой, серотониновой, глутаматной, ГАМК). Как при аутизме, так и при деменции описаны расстройства в работе систем нейротрансмиттеров: ацетилхолина, дофамина, серотонина, глутамата, ГАМК, гистамина.

Изменения этих систем влияют на когнитивные функции, память, обучение и поведение [8, 20].

Известно, что центральную роль в патофизиологии деменции, особенно болезни Альцгеймера, играет холинергическая система. Дегенерация холинергических нейронов базального переднего мозга рассматривается в качестве основной причины когнитивного снижения [21]. Современная терапия деменции основана на применении ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Используемые препараты повышают доступность ацетилхолина в синапсах мозга и являются одними из немногих клинически подтвержденных методов лечения деменции при болезни Альцгеймера [22].

Исследования показывают, что у людей с аутизмом также наблюдаются значительные нарушения в холинергической системе. Нарушения затрагивают различные области мозга и мозжечка, где отмечается дисрегуляция никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и их взаимодействия с ацетилхолином. Эта дисфункция может играть роль в развитии неврологических нарушений, характерных для РАС [23]. Повышение уровня ацетилхолина оказывает благоприятное воздействие на социальные дефициты при аутизме. В экспериментах на мышинной модели BTBR продемонстрировано, что лечение донепезилом – ингибитором ацетилхолинэстеразы – приводит к заметному улучшению социальных навыков, когнитивной гибкости и уменьшению стереотипного поведения [24, 25].

Ацетилхолин тесно взаимодействует с дофаминовой системой. Эти взаимодействия критически важны для социального поведения и могут объяснять эффективность холинергической терапии при аутизме и когнитивных нарушениях при деменции [26].

Исследования последних лет выявляют множественные генетические пересечения, связанные с нейровоспалительными механизмами, между РАС и БА. Эти генетические пересечения охватывают рецепторы микроглии, цитокиновые сети, систему комплемента и внутриклеточные сигнальные пути [1, 27]. Известно, что самым сильным генетическим фактором риска развития болезни Альцгеймера является ген *APOE4* [28]. Он обнаруживает также значительные связи с аутизмом. У взрослых с аутизмом отмечается повышенная частота носительства аллеля *APOE4*, что коррелирует с повышенным риском развития деменции в 2,5 раза по сравнению с нейротипичными взрослыми того же возраста [29]. Исследования показывают, что носители *APOE4* среди взрослых с аутизмом демонстрируют ухудшенные показатели кратковременной памяти и вербального обучения, особенно выраженные у мужчин. У аутичных мужчин с *APOE4* наблюдаются значительно худшие ре-

зультаты вербального обучения по сравнению с носителями этого аллеля [30].

Таким образом, нейровоспаление представляет собой общий патофизиологический механизм аутизма и болезни Альцгеймера, реализующийся через активацию микроглии, дисбаланс цитокинов, нарушение ГЭБ и системные воспалительные процессы. Понимание этих механизмов открывает перспективы для разработки противовоспалительных терапевтических стратегий для обеих групп пациентов.

Нейродегенерация и окислительный стресс

Вопрос о нейродегенерации при расстройствах аутистического спектра является сложным и неоднозначным в современной нейронауке. Хотя аутизм традиционно рассматривается как нарушение развития нервной системы, накапливающиеся данные указывают также на наличие нейродегенерации [31].

Исследования показывают значительную потерю нейронов в различных структурах мозга при аутизме, уменьшение объема белого вещества, потерю клеток Пуркинье в мозжечке. Особенно это выражено в случаях регрессивного аутизма, когда дети теряют ранее приобретенные навыки и наблюдается прогрессивное ухудшение когнитивных функций. Эта форма РАС наблюдается у 30-40% детей с расстройствами аутистического спектра [32, 33].

Нейродегенеративные процессы при аутизме тесно связаны с активацией микроглии и нейровоспалением [20, 32, 34].

Клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют, что механизмы развития и поддержания нейродегенерации, связанной с нейровоспалением, включают повышенную секрецию провоспалительных цитокинов [35], активацию компонентов комплемента C3-C3aR, нарушение метаболизма глюкозы в микроглии, переключение с окислительного фосфорилирования на гликолиз [36].

Свидетельством наличия нейродегенерации у пациентов с аутизмом являются повышенные уровни специфических биомаркеров нейродегенерации, таких как: нейрофиламент легкой цепи (NFL), являющийся маркером аксонального повреждения и индикатором повреждения нейронов; тау-белок; глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP), являющийся маркером повреждения астроцитов, повышение которого у пациентов с аутизмом коррелирует с тяжестью симптомов; а также маркеры окислительного стресса, например, повышение уровня 8-оксогуанозина, являющегося маркером окислительного повреждения ДНК [32, 37, 38, 39]. Наблюдается также повышение активности каспазы-3 – маркера апоп-

тоза, нарушение митохондриальной функции и снижение антиоксидантной защиты [40, 41].

Нейродегенерация при аутизме затрагивает синаптическую пластичность. Активированная микроглия проявляет чрезмерную фагоцитарную активность, что приводит к избыточному удалению синапсов в критические периоды развития и снижению синаптической пластичности [34, 42].

Анализ геномных локусов выявил значительное количество полиморфизмов, связанных с синаптической передачей, ассоциированных как с аутизмом, так и с болезнью Альцгеймера. Это также указывает на существование общих молекулярных механизмов дисфункции синапсов [43, 44].

В некоторых экспериментальных моделях аутизма наблюдается демиелинизация: потеря миелина в центральном тракте червя мозга, снижение уровня основного белка миелина, нарушение функции олигодендроцитов [45]. Исследования диффузионно-тензорной визуализации (DTI) выявляют снижение фракционной анизотропии (FA) и нарушения структурной связности в различных трактах белого вещества. У взрослых с аутизмом наблюдается значительное снижение FA в передней таламической области и правой поясной извилине [46, 47].

Современные исследования показывают ускоренные процессы старения у взрослых с аутизмом. Обнаружено ускоренное снижение долговременной зрительной памяти по сравнению с нормотипичными взрослыми. Исследования выявляют большую потерю объема гиппокампа и более высокую вероятность клинически значимого снижения кратковременной памяти у лиц среднего возраста с аутизмом [48, 49].

Ключевым механизмом нейродегенерации при деменциях и болезни Альцгеймера является синаптическая дисфункция и гибель нейронов, которую связывают с накоплением амилоидных бляшек и тау-танглов вследствие неправильной укладки и агрегации белков. В молекулярные механизмы, определяющие накопление амилоид- β и нейрофибриллярных танглов, вовлечены повышенные уровни свободных радикалов кислорода, образующиеся при активации микроглии и способствующие повреждению клеточных структур, что приводит к окислению белков, липидов, ДНК или РНК [50].

Таким образом, оба расстройства можно рассматривать как синаптопатии – заболевания, связанные с дисфункцией синапсов. При аутизме наблюдаются нарушения синаптического развития и созревания, в то время как при болезни Альцгеймера происходит прогрессивная потеря синапсов. Несмотря на различную динамику и триггерные факторы, развитие синаптопатий при этих пато-

логических состояниях определяется нейродегенерацией, в значительной мере связанной с нейровоспалением и оксидативным стрессом, а также пересекающимися генетическими вариантами.

Так, протеомные исследования мышиных моделей аутизма и болезни Альцгеймера выявили общие нарушения во внутриклеточном сигнальном пути mTOR. Этот путь критически важен для контроля белкового синтеза, клеточного роста и аутофагии и имеет множество механизмов регуляции: гуморальный, энергетический статусом, цитокины и др. Показано, что нарушения mTOR-сигналинга связаны с аномальным синаптическим развитием при аутизме и нейродегенерацией при болезни Альцгеймера. Исследования показали, что как при аутизме, так и при болезни Альцгеймера наблюдаются общие нарушения в посттрансляционных модификациях белков, особенно S-нитрозилировании. Эти изменения затрагивают ключевые синаптические белки и могут способствовать синаптической дисфункции в обоих расстройствах [51].

В настоящее время в исследованиях проблемы взаимосвязи нейродегенерации при РАС и БА остается много нерешенных вопросов. Одним из наиболее интригующих аспектов этой взаимосвязи является противоположная обработка амилоидного предшественника белка (APP). При аутизме наблюдается повышение уровня растворимого APP-альфа ($sAPP\alpha$) – нейротрофической формы, которая способствует росту мозга и синаптогенезу. Напротив, при болезни Альцгеймера происходит усиление амилоидогенной обработки APP с образованием токсических пептидов A β . В плазме детей с аутизмом обнаружены высокие уровни $sAPP\alpha$ и низкие уровни пептидов A β 40 и A β 42. Это противоположно паттерну, наблюдаемому при болезни Альцгеймера, где накопление A β является центральной патологической особенностью [52, 53, 54]. Несмотря на низкие уровни циркулирующих пептидов A β , в мозговой ткани детей с аутизмом наблюдается интранейрональное накопление N-укороченных пептидов A β . Эта внутриклеточная аккумуляция коррелирует с повышенными уровнями продуктов липидной пероксидации и может запускать каскад патологических изменений, аналогичный тем, что наблюдаются при болезни Альцгеймера [55].

Дальнейшие исследования общих и различных механизмов нейродегенерации при аутизме и деменциях имеют важные клинические импликации. Эти исследования могут способствовать разработке новых терапевтических подходов, раннему выявлению рисков и персонализированным стратегиям вмешательства для обе-

их групп расстройств. Необходимы также дальнейшие продольные исследования для лучшего понимания траекторий старения мозга при аутизме и их связи с процессами, наблюдаемыми при нейродегенеративных заболеваниях.

Митохондриальная дисфункция и энергетическая недостаточность

Митохондриальная дисфункция является еще одним важнейшим биологическим механизмом, связывающим РАС и нейродегенеративные заболевания.

Метаанализ литературы, проведенный Dhillon и соавт. [56] показал, что митохондриальная дисфункция встречается у значительной части детей с РАС. Около 20% детей с аутизмом имеют повышенные уровни лактата в крови, что может указывать на нарушение митохондриального энергетического метаболизма. Комплексная оценка выявила, что дети с РАС в 5 раз чаще имеют митохондриальное заболевание (первичная митохондриальная дисфункция, обусловленная генетическими факторами) по сравнению с общей популяцией [57]. Особенно важной находкой является то, что примерно у половины группы детей с РАС и митохондриальной дисфункцией наблюдается регрессивная форма аутизма, что значительно превышает показатели в общей популяции аутизма. Это указывает на критическую роль энергетического дефицита в периоды интенсивного развития мозга [58, 59].

Митохондриальная дисфункция при аутизме и БА тесно связана с нейровоспалением и оксидативным стрессом, создавая патологический цикл, в котором воспаление усугубляет митохондриальные нарушения, а энергетический дефицит поддерживает воспалительную активность [60, 61].

Повышение уровня лактата является одним из наиболее константных биохимических маркеров митохондриальной дисфункции при аутизме. Магнитно-резонансная спектроскопия выявила значительно повышенные уровни церебрального лактата у взрослых с РАС по сравнению с контрольной группой [62]. Исследования крови показали не только повышение лактата, но и критически важное увеличение соотношения лактат/пируват у детей с РАС. Это соотношение является чувствительным индикатором нарушения окислительного фосфорилирования. У детей с аутизмом также выявлены повышенные уровни аммиака, аспаргатаминотрансферазы (АСТ) и креатинкиназы, что дополнительно подтверждает митохондриальную патологию [63, 64].

У взрослых с РАС обнаружены также значительные изменения в профиле ацилкарнитинов, что указы-

вает на нарушение β -окисления жирных кислот в митохондриях. Эти изменения коррелируют с выраженностью аутистических симптомов, подчеркивая связь между энергетическим метаболизмом и клиническими проявлениями [65].

Современные метаболомные исследования выявили комплексные нарушения клеточной биоэнергетики при аутизме. Идентифицированы 30 кластеров биомаркеров, основанных на метаболических профилях участников, при этом изменения, связанные с нарушением регуляции митохондриальной биоэнергетики, были общими метаболическими фенотипами в когорте участников. Тяжесть аутизма и когнитивные нарушения были ассоциированы с повышенным лактатом и множественными соотношениями, содержащими лактат. Масштабные метаболические модели РАС подтвердили повышение маркеров окислительного стресса, митохондриальной дисфункции и воспаления [66].

Исследования постмортальных образцов мозга пациентов с РАС выявили значительные нарушения в работе митохондриальной дыхательной цепи. В височной коре постмортального мозга пациентов с аутизмом обнаружена сниженная активность комплексов I и IV электронно-транспортной цепи (ЭТЦ). Показано также, что активность НАДН-оксидазы (комплекс I) была достоверно снижена у детей с аутизмом по сравнению с контрольной группой [67, 68].

Молекулярно-генетические исследования в популяции Тамил Наду, Индия, выявили дисфункцию комплекса I электронно-транспортной цепи, сниженную активность пируватдегидрогеназы и мутации в генах ND1 и ND4 у субъектов с РАС. Эти нарушения приводят к критическому снижению синтеза АТФ и накоплению продуктов неполного окисления [69].

Транскриптомный анализ показал координированное снижение экспрессии 84 генов цепи переноса электронов в мозге при аутизме, что указывает на системное нарушение митохондриального биогенеза. Особенно выражено снижение экспрессии генов, кодирующих белки всех комплексов дыхательной цепи, что приводит к общему ухудшению окислительного фосфорилирования [70]. Исследования на лимфобластных клеточных линиях детей с аутизмом показали, что окислительный стресс индуцирует митохондриальную дисфункцию у значительной части пациентов. При воздействии АФК наблюдалось выраженное увеличение протонной утечки в митохондриях, что снижает эффективность синтеза АТФ [71]. Особое значение имеют нарушения митохондрий, расположенных в синапсах. Дисфункция синаптических митохондрий при РАС может вносить существенный вклад в на-

рушения синаптической пластичности и коммуникации, характерные для аутизма [72].

Митохондриальная дисфункция при аутизме часто сопровождается специфическими клиническими признаками, включая регресс развития, особенно если он провоцируется воспалительными событиями; гастроинтестинальными симптомами, судорогой, моторными задержками и повышенной утомляемостью [73].

Генетические исследования выявили множественные нарушения, связанные с митохондриальной дисфункцией при РАС. Обнаружены мутации в митохондриальной ДНК, включая делеции в области цитохрома b. Увеличение копийности мтДНК также характерно для детей с аутизмом, что может отражать компенсаторную реакцию на функциональные нарушения. Особое значение имеют мутации в генах, кодирующих белки слияния митохондрий, которые нарушают митохондриальную динамику и приводят к накоплению поврежденных органелл. Дисрегуляция процессов митофагии также способствует накоплению дисфункциональных митохондрий [74].

При болезни Альцгеймера митохондриальная дисфункция представляет собой как раннее проявление заболевания, так и важный механизм прогрессирования нейродегенерации [75, 76]. Как и при РАС, митохондриальная дисфункция при БА может быть не только следствием патологических процессов, но и может определяться генетическими факторами. При этом роль в патогенезе и прогрессировании БА играют не только наследственные полиморфизмы митохондриальной и ядерной ДНК, но также соматические мутации и эпигенетические модификации. Гетероплазмия – присутствие различных типов мтДНК в одной клетке – является ключевым фактором митохондриальной патологии как при РАС, так и при болезни Альцгеймера. Современные методы секвенирования выявляют микрогетероплазмии – мутации с низкой частотой аллелей, которые ассоциированы с повышенным риском деменции [77]. Интересно, что митохондриальные гаплогруппы – наследуемые по материнской линии варианты мтДНК – модифицируют риск развития болезни Альцгеймера. Исследования выявили как протективные, так и predisposing гаплогруппы [78].

Материнская семейная история болезни Альцгеймера ассоциирована с повышенным риском развития заболевания по сравнению с отцовской. Это согласуется с исключительно материнским наследованием мтДНК и подтверждает значимость митохондриального генома в патогенезе заболевания [78]. При БА выявлены множественные маркеры, отражающие различные аспекты митохондриального повреждения – от нарушений энергетического

метаболизма до дефектов митофагии и окислительного стресса [79, 80].

Показано, что амилоид-бета (A β) пептиды непосредственно взаимодействуют с митохондриями, вызывая множественные нарушения их функций. A β накапливается в митохондриальном матриксе через систему импорта TOM (translocase of outer membrane), где связывается с белком ABAD (amyloid-binding alcohol dehydrogenase). Это взаимодействие приводит к нарушению активности дыхательных комплексов, увеличению проницаемости митохондриальных мембран, индукции апоптоза через митохондриальный путь и нарушению кальциевого гомеостаза. Патология тау-белка также существенно нарушает аксональный транспорт митохондрий. Гиперфосфорилированный тау препятствует движению митохондрий по микротрубочкам, что приводит к энергетическому дефициту в синапсах и дистальных отделах аксонов. При БА показано также нарушение митофагии – селективной аутофагии поврежденных митохондрий, что приводит к накоплению дисфункциональных митохондрий и усугублению патологических процессов [81].

Таким образом, митохондриальная дисфункция представляет собой важнейший объединяющий патофизиологический механизм РАС и болезни Альцгеймера, проявляющийся через нарушения дыхательной цепи, окислительный стресс, дисбаланс кальция и энергетическую недостаточность. Понимание этих общих механизмов открывает перспективы для разработки митохондриально-направленных терапевтических стратегий для обеих групп пациентов.

Гормональная дисфункция

Роль гормонов в регуляции функционирования организма как на системном, так и на клеточном и биохимическом уровне делает их звеном, объединяющим основные патобиохимические механизмы РАС и БА – нейровоспаление, нейрорхимический и метаболический дисбаланс.

Анализ литературы позволил выделить общие гормональные «точки соприкосновения» при этих расстройствах: дисфункцию мелатонина, окситоцина и вазопрессина, гормонов стресса и кортизола, а также половых гормонов.

Во многих исследованиях сообщается о снижении секреции мелатонина – гормона, регулирующего циркадные ритмы, а также о снижении экскреции его основного метаболита – 6-сульфатоксимелатонина (6-СМ) у пациентов с РАС. В соответствии с этим, нарушения ритма сна – бодрствования наблюдаются у 40-86% детей с аутизмом. Кроме того, было обнаружено, что экскреция 6-СМ

отрицательно коррелирует с тяжестью нарушений социальной коммуникации. Показано также, что однонуклеотидные полиморфизмы в основных генах циркадных часов были связаны с РАС, что предполагает генетический вклад в измененные циркадные ритмы [82].

У пациентов с БА также наблюдаются нарушения сна, включая сокращение его продолжительности и фрагментацию, а также смещение циркадных ритмов. Клинические исследования показали, что концентрация мелатонина в спинномозговой жидкости пациентов с БА в несколько раз ниже, чем у сопоставимых по возрасту здоровых людей. Более низкий уровень мелатонина в спинномозговой жидкости у пациентов с БА коррелирует с большей тяжестью заболевания [83].

Помимо хорошо известной роли мелатонина в процессе сна, он также является мощным антиоксидантом. Мелатонин участвует во множестве процессов, включая поддержание гомеостаза митохондрий, геномную регуляцию и модуляцию воспалительных цитокинов [84, 85]. На экспериментальных моделях БА показан также антиамилоидный потенциал мелатонина и его нейропротекторные механизмы против токсического воздействия β -амилоида [83]. Все это определяет тесную связь дисфункции мелатонина с патофизиологическими механизмами, вовлеченными в развитие РАС и БА.

Окситоцин, пептидный гормон, синтезирующийся в гипоталамусе, высвобождается в различных областях мозга и действует как нейромедиатор. Рецепторы окситоцина присутствуют во многих областях мозга, включая гипоталамус, миндалевидное тело и прилежащее ядро, участвующие в патофизиологии нарушений развития и нейродегенеративных заболеваний. Исследования на животных показали, что окситоцин играет важную роль в формировании социальных и поведенческих связей, а также в привязанности матери к ребёнку. Кроме того, окситоцин защищает нейроны плода от повреждения во время родов и влияет на различные модели поведения, что позволяет предположить его возможную нейропротекторную функцию [86].

Снижение уровня окситоцина и мутации в системе окситоцина были зарегистрированы у пациентов с аутизмом, в то время как экзогенно вводимый окситоцин, как было показано, облегчает дефицит социального взаимодействия как у пациентов, так и у животных в модельных экспериментах [87].

Кроме функции регулятора социального поведения, окситоцин также участвует в аффективном ответе, когнитивных реакциях, а также в контроле реактивности организма на стресс, что в целом способствует усилению аффилиативного поведения человека [88].

Как при РАС, так и при БА наблюдается дисрегуляция ГГА оси, приводящая к хроническому воспалению и оксидативному стрессу. Повышенные уровни кортизола способствуют нейровоспалению и могут усугублять патологические процессы в обоих состояниях.

Для детей с РАС характерна повышенная реактивность кортизола на стрессовые воздействия по сравнению с типично развивающимися сверстниками. Особенно выражена дисфункция в виде увеличенной амплитуды кортизолового ответа и продолжительного периода восстановления после стрессового воздействия [89].

Метаанализ 12 исследований, проведенный Gao и соавт. [90], показал значительно повышенные уровни периферического кортизола у пациентов с РАС по сравнению с контрольной группой. Исследования также выявили нарушения циркадного ритма кортизола, особенно у детей с низкофункциональным аутизмом, которые демонстрируют значительно более высокие уровни кортизола в ночное время [90, 91].

Исследования свидетельствуют, что повышенные уровни кортизола связаны также с повышенным риском развития БА. Проспективное лонгитюдное исследование Ouanes S. and Popp J. продемонстрировало, что долгосрочные показатели кортизола предсказывают риск развития БА [92]. Хронически повышенные уровни кортизола способствуют нейродегенерации через множественные механизмы. Глюкокортикоиды увеличивают производство β -амилоида и способствуют фосфорилированию тау-белка [92, 93].

Исследование с участием 305 когнитивно здоровых людей показало, что повышенные уровни кортизола в среднем возрасте коррелируют с увеличенным отложением амилоида через 15 лет, особенно у женщин в постменопаузе. Эффект был наиболее выражен в задней поясной извилине, предклинье и фронтально-латеральных областях [94].

Опубликованные исследования представляют противоречивые данные об уровнях половых гормонов при РАС. Большое количество исследований свидетельствует о повышении уровней половых стероидов при РАС. С повышенным риском РАС связывают пренатальное воздействие повышенных уровней эстрогена и тестостерона, предположительно оказывающих влияние на маскулинизацию мозга и синаптогенез [95, 96, 97]. Комплексный анализ стероидных гормональных метаболитов методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией показал также увеличение большинства стероидных гормонов у девочек с аутизмом, особенно из класса андрогенов, включая тестостерон и андростендион [98].

Исследования амниотической жидкости выявляют связь между повышенными уровнями пренатального тестостерона и развитием аутистических черт. У мальчиков, позднее получивших диагноз РАС, обнаружены повышенные уровни прогестерона, 17 α -гидроксипрогестерона, андростендиона, тестостерона и кортизола в амниотической жидкости. Исследование также показало повышенные уровни эстрогенов (эстрадиола, эстриола и эстрона) наряду с повышенным прогестероном во втором триместре в амниотической жидкости у мальчиков с РАС. Примечательно, что повышенный эстрадиол рассматривается авторами в качестве наиболее значимого предиктора последующего развития РАС [99, 100].

Вместе с тем часть исследований демонстрирует снижение уровня половых стероидов, особенно у мальчиков с синдромальными и регрессивными формами РАС. Так, было показано, что более низкие уровни ДГЭА и тестостерона коррелируют с более высокой тяжестью аутистических черт у мальчиков. Это противоположно результатам, наблюдаемым в популяции с классическим аутизмом, где более высокие уровни этих гормонов связаны с повышенной тяжестью аутистических черт [96, 101, 102].

В целом, опубликованные данные позволяют предположить, что пациенты с некоторыми синдромальными формами и регрессивным аутизмом могут характеризоваться специфическим паттерном снижения половых гормонов, особенно ДГЭА и его производных. Понимание роли снижения половых гормонов при этих формах РАС открывает новые терапевтические возможности. Снижение уровня андрогенов при регрессивном аутизме связывается исследователями с дисфункцией ГГА оси с нарушением нормального созревания стероидогенной активности. Исследования показывают, что дети с регрессивной формой имеют отсутствующий или ослабленный кортизоловый пробуждающий ответ в отличие от детей без регрессии. Небольшие пилотные исследования показали, что применение тестостеронового геля улучшало навыки социальной коммуникации у мальчиков с аутизмом. Однако необходимы дополнительные исследования для определения безопасности и эффективности гормональной терапии. Необходимы также дальнейшие лонгитюдные исследования для выяснения причинно-следственных связей между гормональными изменениями и регрессией развития [103, 104].

Генетическими исследованиями выявлена связь между полиморфизмом гена рецептора андрогена (SRD5A2) и аутизмом у детей в Словакии. Обнаружено также нарушение регуляции гена RORA при аутизме и его влияние на фермент ароматазу – ключевой регулятор биосинтеза половых гормонов [105].

У пациентов с БА выявляются значимые снижения уровня половых гормонов. Снижение концентрации эстрогена и прогестерона ассоциировано с повышением риска деменции, ускорением нейродегенерации, ослаблением синаптической пластичности и нейровоспалением; сниженный уровень прогестерона у мужчин с БА связан с прогрессией когнитивных симптомов. Падение уровня эстрогена в менопаузе считается одной из причин, по которой женщины после 65 лет имеют более высокий риск развития БА, чем мужчины того же возраста [106].

Клинические исследования документируют связь между дисфункцией щитовидной железы и когнитивным развитием у детей с РАС. Установлены причинно-следственные связи между гипотиреозом и/или дисбалансом кортизола и негативным поведением, а также нарушениями психического и когнитивного развития у детей с аутизмом [107].

Систематические обзоры выявляют сложную связь между дисфункцией щитовидной железы и деменцией. Гипотиреоз связан с повышенным риском развития деменции у людей старше 65 лет, при этом риск увеличивается на 80% по сравнению с людьми без проблем со щитовидной железой [108, 109].

Таким образом, исследования демонстрируют сложную взаимосвязь между гормональной дисфункцией и психическими расстройствами. При аутизме преобладают гиперандрогения и дисрегуляция ГГА – оси, проявляющиеся с раннего развития. При болезни Альцгеймера ключевую роль играют хронически повышенные уровни кортизола и дисфункция щитовидной железы, способствующие нейродегенеративным процессам. Понимание этих механизмов открывает перспективы для разработки целенаправленных терапевтических подходов, основанных на коррекции гормонального дисбаланса.

Ключевым различием в гормональной дисфункции при РАС и БА является временной фактор: при РАС гормоны играют ключевую организующую роль во время пренатального и раннего постнатального развития, и их дисбаланс может направлять развитие мозга по «аутичному» пути, а при БА гормоны играют роль модуляторов уже во взрослом возрасте. Их дисбаланс не вызывает болезнь напрямую, но значительно влияет на уязвимость мозга к патологическим процессам (амилоидоз, тау-патология) и скорость нейродегенерации.

Заключение

В целом, приведенные в обзоре данные исследований свидетельствуют о том, что БА и РАС связывает ряд сходных патофизиологических процессов. Причем эти процессы не просто сосуществуют, а образуют единую пато-

логическую сеть: нейровоспаление подпитывает окислительный стресс, который усугубляет митохондриальную дисфункцию, что ведет к энергетическому кризису и нейродегенерации, а гормональный дисбаланс выступает как фоновый фактор, влияющий на восприимчивость нейронов к воспалению и окислительному стрессу, ускоряя их повреждение. Общность выявленных механизмов указывает на то, что РАС и БА, вероятно, являются разными клиническими проявлениями сходных нарушений на системном уровне организма. Важно, что эта общность не означает *идентичности* состояний, но указывает на существование ограниченного набора фундаментальных путей, нарушение которых может приводить к разным клиническим исходам в зависимости от времени воздействия и контекста. При этом генетическая предрасположенность, иммунометаболический и гормональный статус организма, определяющие устойчивость или уязвимость организма

к различным неблагоприятным факторам, служат детерминантами траектории синаптической дезинтеграции как в период развития организма, так и в зрелом возрасте. Разные степени сформированности механизмов и систем, способных компенсировать патологические воздействия, также определяют особенности течения деструктивного процесса и формирования синаптической дисфункции – причем не только в зависимости от возрастного периода развития организма, но также и в межличностной вариации. Воздействие на фундаментальные механизмы, приводящие к нарушению гомеостаза синаптической пластичности – общей конечной точки патологии для аутизма и деменции, – может служить модификатором течения болезни. Современные исследования этих процессов помогают разрабатывать общие или схожие подходы к лечению данных нозологических форм, несмотря на отличия в клинических проявлениях и возрасте дебюта.

Литература / References

- Nadeem M.S., Hosawi S., Alshehri S. et al. Symptomatic, Genetic, and Mechanistic Overlaps between Autism and Alzheimer's Disease. *Biomolecules*. 2021; 11(11): 1635. <https://doi.org/10.3390/biom11111635>
- Ustinova N., Namazova-Baranova L., Basova A. et al. The Prevalence of Autism Spectrum Disorders in the Russian Federation: A Retrospective Study. *Consort. Psychiatr.* 2022; 3(4): 28–37. <https://doi.org/10.17816/CP211>
- Lei P., Ayton S., Bush A.I. The essential elements of Alzheimer's disease. *J. Biol. Chem.* 2021; 296: 100105. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV120.008207>
- Nadeem M.S., Murtaza B.N., Al-Ghamdi M.A. et al. Autism – A Comprehensive Array of Prominent Signs and Symptoms. *Curr. Pharm. Des.* 2021; 27(11): 1418–33. <https://doi.org/10.2174/1381612827666210120095829>
- Liao X., Liu Y., Fu X., Li Y. Postmortem Studies of Neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder: a Systematic Review. *Mol. Neurobiol.* 2020; 57(8): 3424–38. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-01976-5>
- Usui N., Kobayashi H., Shimada S. Neuroinflammation and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Autism Spectrum Disorder. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(6): 5487. <https://doi.org/10.3390/ijms24065487>
- Masini E., Loi E., Vega-Benedetti A.F. et al. An Overview of the Main Genetic, Epigenetic and Environmental Factors Involved in Autism Spectrum Disorder Focusing on Synaptic Activity. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(21): 8290. <https://doi.org/10.3390/ijms21218290>
- Savino R., Carotenuto M., Polito A.N. et al. Analyzing the Potential Biological Determinants of Autism Spectrum Disorder: From Neuroinflammation to the Kynurenine Pathway. *Brain Sci.* 2020; 10(9): 631. <https://doi.org/10.3390/brainsci10090631>
- Han V.X., Patel S., Jones H.F., Dale R.C. Maternal immune activation and neuroinflammation in human neurodevelopmental disorders. *Nat. Rev. Neurol.* 2021; 17(9): 564–79. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00530-8>
- Szabó D., Otrókoci L., Sperlág B. The role of maternal infections in neurodevelopmental psychiatric disorders: focus on the P2X7/NLRP3/IL-1 β signalling pathway. *J. Neuroinflammation*. 2025; 22(1): 192. <https://doi.org/10.1186/s12974-025-03509-0>
- Aytulun A., Ünal D. Neuroinflammation and autism: what have we learned so far? *International Journal of Developmental Disabilities*. 2025; 72(4): 671–91. <https://doi.org/10.1080/20473869.2024.2366722>
- Onyango I.G., Jauregui G.V., Čarná M. et al. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Biomedicines*. 2021; 9(5): 524. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050524>
- Milner M.T., Maddugoda M., Götz J. et al. The NLRP3 inflammasome triggers sterile neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Curr. Opin. Immunol.* 2021; 68: 116–24. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.10.011>
- Białoń M.N., Górka D., Górka M.M. The brain-gut axis: communication mechanisms and the role of the microbiome as a neuroprotective factor in the development of neurodegenerative diseases: A literature overview. *AIMS Neurosci.* 2024; 11(3): 289–311. <https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2024019>
- Nandwana V., Nandwana N.K., Das Y. et al. The Role of Microbiome in Brain Development and Neurodegenerative Diseases. *Molecules*. 2022; 27(11): 3402. <https://doi.org/10.3390/molecules27113402>
- Chen G.Y., Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10(12): 826–37. <https://doi.org/10.1038/nri2873>
- Saleki K., Alijanizadeh P., Javanmeh N., Rezaei N. The role of Toll-like receptors in neuropsychiatric disorders: Immunopathology, treatment, and management. *Med. Res. Rev.* 2024; 44(3): 1267–1325. <https://doi.org/10.1002/med.22012>
- Gratuzze M., Leyns C.E.G., Holtzman D.M. New insights into the role of TREM2 in Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegener.* 2018; 13(1): 66. <https://doi.org/10.1186/s13024-018-0298-9>

19. Fitzgerald K.A., Kagan J.C. Toll-like Receptors and the Control of Immunity. *Cell*. 2020; 180(6): 1044–66. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.041>
20. Xiong Y., Chen J., Li Y. Microglia and astrocytes underlie neuroinflammation and synaptic susceptibility in autism spectrum disorder. *Front. Neurosci.* 2023; 17: 1125428. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1125428>
21. Moss D.E., Perez R.G. The phospho-tau cascade, basal forebrain neurodegeneration, and dementia in Alzheimer's disease: Anti-neurodegenerative benefits of acetylcholinesterase inhibitors. *J. Alzheimers. Dis.* 2024; 102(3): 617–26. <https://doi.org/10.1177/13872877241289602>
22. Hampel H., Mesulam M.M., Cuello A.C. et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*. 2018; 141(7): 1917–33. <https://doi.org/10.1093/brain/awy132>
23. Vallés A.S., Barrantes F.J. Dysregulation of Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor-Cholesterol Crosstalk in Autism Spectrum Disorder. *Front. Mol. Neurosci.* 2021; 14: 744597. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.744597>
24. Karvat G., Kimchi T. Acetylcholine elevation relieves cognitive rigidity and social deficiency in a mouse model of autism. *Neuropsychopharmacology*. 2014; 39(4): 831–40. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.274>
25. Srivastava R.K., Agarwal M., Pundhir A. Role of donepezil in autism: its conduciveness in psychopharmacotherapy. *Case Rep. Psychiatry*. 2011; 2011(1): 563204. <https://doi.org/10.1155/2011/563204>
26. Myslivecek J. Two Players in the Field: Hierarchical Model of Interaction between the Dopamine and Acetylcholine Signaling Systems in the Striatum. *Biomedicines*. 2021; 9(1): 25. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9010025>
27. Fernandes B., Enduru N., Fernandes B. et al. Genetic overlap between Alzheimer's disease and immune-mediated diseases: An atlas of shared genetic determinants and biological convergence. Preprint. (Version 1). *Res. Sq.* 2023; <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3346282/v1>
28. Lee E.G., Tulloch J., Chen S. et al. Redefining transcriptional regulation of the APOE gene and its association with Alzheimer's disease. *PLoS ONE*. 2020; 15(1): e0227667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227667>
29. Hu Z., Yang Y., Zhao Y. et al. APOE hypermethylation is associated with autism spectrum disorder in a Chinese population. *Exp. Ther. Med.* 2018; 15(6): 4749–54. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6069>
30. Hand B.N., Angell A.M., Harris L., Carpenter L.A. Prevalence of physical and mental health conditions in Medicare-enrolled, autistic older adults. *Autism*. 2020; 24(3): 755–64. <https://doi.org/10.1177/1362361319890793>
31. Hickman R.A., O'Shea S.A., Mehler M.F., Chung W.K. Neurogenetic disorders across the lifespan: from aberrant development to degeneration. *Nat. Rev. Neurol.* 2022; 18(2): 117–24. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00595-5>
32. Kern J.K., Geier D.A., Sykes L.K., Geier M.R. Evidence of neurodegeneration in autism spectrum disorder. *Transl. Neurodegener.* 2013; 2(1): 17. <https://doi.org/10.1186/2047-9158-2-17>
33. Ewing G.E. What is regressive autism and why does it occur? Is it the consequence of multi-systemic dysfunction affecting the elimination of heavy metals and the ability to regulate neural temperature? *N. Am. J. Med. Sci.* 2009; 1(2): 28–47. PMID: PMC3364648
34. Baser S., Kesli R., Ates M.B. Evaluation of Microglia Activation Neuroinflammation and Neuronal Loss Presence in Experimentally Generated Rat Autism Model with Propionic Acid. *J. Psychol. Behav. Ther.* 2023; 1(1): 7–20. <https://doi.org/10.54289/JPBT2300102>
35. Ilic N., Sarajlija A. Neuroglial Dysregulation in Autism Spectrum Disorder: Pathogenetic Insights, Genetic Threads, and Therapeutic Horizons. *Neuroglia*. 2025; 6(1): 11. <https://doi.org/10.3390/neuroglia6010011>
36. Qin Q., Fan L., Zeng X. et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles alleviate autism by regulating microglial glucose metabolism reprogramming and neuroinflammation through PD-1/PD-L1 interaction. *J. Nanobiotechnology*. 2025; 23(1): 201. <https://doi.org/10.1186/s12951-025-03250-z>
37. Öz F., Kaya İ., Tanır Y. et al. Comparison of Serum Neurofilament Light Chain and Tau Protein Levels in Cases with Autism Spectrum Disorder and Their Healthy Siblings and Healthy Controls. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2024; 22(3): 502–11. <https://doi.org/10.9758/cpn.23.1153>
38. Simone M., De Giacomo A., Palumbi R. et al. Serum Neurofilament Light Chain and Glial Fibrillary Acidic Protein as Potential Diagnostic Biomarkers in Autism Spectrum Disorders: A Preliminary Study. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(3): 3057. <https://doi.org/10.3390/ijms24033057>
39. Grigg I., Ivashko-Pachima Y., Hait T.A. et al. Tauopathy in the young autistic brain: novel biomarker and therapeutic target. *Transl. Psychiatry*. 2020; 10(1): 228. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00904-4>
40. Ayaydin H., Kirmit A., Çelik H. et al. High Serum Levels of Serum 100 Beta Protein, Neuron-specific Enolase, Tau, Active Caspase-3, M30 and M65 in Children with Autism Spectrum Disorders. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2020; 18(2): 270–78. <https://doi.org/10.9758/cpn.2020.18.2.270>
41. Tsilioni I., Theoharides T.C. Extracellular vesicles are increased in the serum of children with autism spectrum disorder, contain mitochondrial DNA, and stimulate human microglia to secrete IL-1β. *J. Neuroinflammation*. 2018; 15(1): 239. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1275-5>
42. Lin Y.C., Frei J.A., Kilander M.B. et al. A Subset of Autism-Associated Genes Regulate the Structural Stability of Neurons. *Front. Cell Neurosci.* 2016; 10: 263. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00263>
43. Rolland T., Cliquet F., Anney R.J. et al. Towards a gene-level map of resilience to genetic variants associated with autism. *medRxiv*. 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.02.12.21251621>
44. Lin G., Ji K., Li S. et al. The Genetics Analysis of Molecular Pathogenesis for Alzheimer's Disease. *Eur. Neurol.* 2020; 83(5): 458–67. <https://doi.org/10.1159/000509799>
45. Kútna V., O'Leary V.B., Hoschl C., Ovsepian S.V. Cerebellar demyelination and neurodegeneration associated with mTORC1 hyperactivity may contribute to the developmental onset of autism-like neurobehavioral phenotype in a rat model. *Autism Res.* 2022; 15(5): 791–805. <https://doi.org/10.1002/aur.2688>
46. Yoshikawa H., Kitamura S., Matsuoka K. et al. Adverse Childhood Experience Is Associated With Disrupted White Matter Integrity in Autism Spectrum Disorder: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Front. Psychiatry*. 2022; 12: 823260. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.823260>

47. Karahanoglu F.I., Baran B., Nguyen Q.T.H. et al. Diffusion-weighted imaging evidence of altered white matter development from late childhood to early adulthood in Autism Spectrum Disorder. *Neuroimage: Clinical*. 2018; 19: 840–7. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.06.002>
48. Walsh M.J.M., Ofori E., Pagni B.A. et al. Preliminary findings of accelerated visual memory decline and baseline brain correlates in middle-age and older adults with autism: The case for hippocampal free-water. *Front. Aging Neurosci.* 2022; 14: 1029166. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1029166>
49. Pagni B.A., Walsh M.J.M., Ofori E. et al. Effects of age on the hippocampus and verbal memory in adults with autism spectrum disorder: Longitudinal versus cross-sectional findings. *Autism Res.* 2022; 15(10): 1810–23. <https://doi.org/10.1002/aur.2797>
50. Buccellato F.R., D'Anca M., Fenoglio C. et al. Role of Oxidative Damage in Alzheimer's Disease and Neurodegeneration: From Pathogenic Mechanisms to Biomarker Discovery. *Antioxidants*. 2021; 10: 1353. <https://doi.org/10.3390/antiox10091353>
51. Mencer S., Kartawy M., Lendenfeld F. et al. Proteomics of autism and Alzheimer's mouse models reveal common alterations in mTOR signaling pathway. *Transl. Psychiatry*. 2021; 11(1): 480. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01578-2>
52. Lahiri D.K., Maloney B., Wang R. et al. How autism and Alzheimer's disease are TrAPPed. *Mol. Psychiatry*. 2021; 26(1): 26–9. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00928-8>
53. Ratan Y., Rajput A., Maleysm S. et al. An Insight into Cellular and Molecular Mechanisms Underlying the Pathogenesis of Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. *Biomedicines*. 2023; 11(5): 1398. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051398>
54. Westmark C.J., Sokol D.K., Maloney B., Lahiri D.K. Novel roles of amyloid-beta precursor protein metabolites in fragile X syndrome and autism. *Mol. Psychiatry*. 2016; 21(10): 1333–41. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.134>
55. Frackowiak J., Mazur-Kolecka B., Schanen N.C., et al. The link between intraneuronal N-truncated amyloid- β peptide and oxidatively modified lipids in idiopathic autism and dup(15q11.2-q13)/autism. *Acta Neuropathol. Commun.* 2013; 1(1): 61. <https://doi.org/10.1186/2051-5960-1-61>
56. Dhillon S., Hellings J.A., Butler M.G. Genetics and mitochondrial abnormalities in autism spectrum disorders: a review. *Curr. Genomics*. 2011; 12(5): 322–32. <https://doi.org/10.2174/138920211796429745>
57. Gevezova M., Sarafian V., Anderson G., Maes M. Inflammation and Mitochondrial Dysfunction in Autism Spectrum Disorder. *CNS Neurol. Disord. Drug. Targets*. 2020; 19(5): 320–33. <https://doi.org/10.2174/1871527319666200628015039>
58. Boterberg S., Vantroys E., De Paepe B. et al. Urine lactate concentration as a non-invasive screener for metabolic abnormalities: Findings in children with autism spectrum disorder and regression. *PLoS ONE*. 2022; 17(9): e0274310. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274310>
59. Khaliulin I., Hamoudi W., Amal H. The multifaceted role of mitochondria in autism spectrum disorder. *Mol. Psychiatry*. 2025; 30(2): 629–50. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02725-z>
60. Jyonouchi H., Geng L., Rose S. et al. Variations in Mitochondrial Respiration Differ in IL-1 β /IL-10 Ratio Based Subgroups in Autism Spectrum Disorders. *Front. Psychiatry*. 2019; 10: 71. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00071>
61. Akhtar A., Rahaman S.K.B. The Interplay of Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder: Behavioral Implications and Therapeutic Strategies. *Brain Sci*. 2025; 15(8): 853 <https://doi.org/10.3390/brainsci15080853>
62. Maier S., Nickel K., Lange T. et al. Increased cerebral lactate levels in adults with autism spectrum disorders compared to non-autistic controls: a magnetic resonance spectroscopy study. *Mol. Autism*. 2023; 14(1): 44. <https://doi.org/10.1186/s13229-023-00577-y>
63. Shahjadi S., Khan A.S., Ahmed M.U. Mitochondrial Dysfunction in Early Diagnosed Autism Spectrum Disorder Children. *Journal of Dhaka Medical College*. 2017; 26(1): 43–7. <https://doi.org/10.3329/jdmc.v26i1.34000>
64. Oh M., Kim S.A., Yoo H.J. Higher Lactate Level and Lactate-to-Pyruvate Ratio in Autism Spectrum Disorder. *Exp. Neurobiol.* 2020; 29(4): 314–22. <https://doi.org/10.5607/en20030>
65. Nickel K., Menke M., Endres D. et al. Altered markers of mitochondrial function in adults with autism spectrum disorder. *Autism Res.* 2023; 16(11): 2125–38. <https://doi.org/10.1002/aur.3029>
66. Smith A.M., Donley E.L.R., Ney D.M. et al. Metabolomic biomarkers in autism: identification of complex dysregulations of cellular bioenergetics. *Front. Psychiatry*. 2023; 14: 1249578. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1249578>
67. Giulivi C., Zhang Y.F., Omanska-Klusek A. et al. Mitochondrial dysfunction in autism. *JAMA*. 2010; 304(21): 2389–96. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1706>
68. Tang G., Gutierrez Rios P., Kuo S.H. et al. Mitochondrial abnormalities in temporal lobe of autistic brain. *Neurobiol. Dis.* 2013; 54: 349–361. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.01.006>
69. Mahalaxmi I., Subramaniam M.D., Gopalakrishnan A.V., Vellingiri B. Dysfunction in Mitochondrial Electron Transport Chain Complex I, Pyruvate Dehydrogenase Activity, and Mutations in *ND1* and *ND4* Gene in Autism Spectrum Disorder Subjects from Tamil Nadu Population, India. *Mol. Neurobiol.* 2021; 58(10): 5303–11. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02492-w>
70. Anitha A., Nakamura K., Thanseem I. et al. Downregulation of the expression of mitochondrial electron transport complex genes in autism brains. *Brain Pathol.* 2013; 23(3): 294–302. <https://doi.org/10.1111/bpa.12002>
71. Rose S., Frye R.E., Slattery J. et al. Oxidative stress induces mitochondrial dysfunction in a subset of autism lymphoblastoid cell lines in a well-matched case control cohort. *PLoS ONE*. 2014; 9(1): e85436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085436>
72. Rojas-Charry L., Nardi L., Methner A., Schmeisser M.J. Abnormalities of synaptic mitochondria in autism spectrum disorder and related neurodevelopmental disorders. *J. Mol. Med. (Berl)*. 2021; 99(2): 161–78. <https://doi.org/10.1007/s00109-020-02018-2>
73. Rose S., Niyazov D.M., Rossignol D.A. et al. Clinical and Molecular Characteristics of Mitochondrial Dysfunction in Autism Spectrum Disorder. *Mol. Diagn. Ther.* 2018; 22(5): 571–93. <https://doi.org/10.1007/s40291-018-0352-x>
74. Al-Kafaji G., Jahrami H.A., Alwehaidah M.S. et al. Mitochondrial DNA copy number in autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis.

- Front. Psychiatry.* 2023; 14: 1196035. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1196035>
75. Pszczółowska M., Walczak K., Miśków W. et al. Mitochondrial disorders leading to Alzheimer's disease-perspectives of diagnosis and treatment. *GeroScience.* 2024; 46(3): 2977–88. <https://doi.org/10.1007/s11357-024-01118-y>
 76. Reiss A.B., Gulkarov S., Jacob B. et al. Mitochondria in Alzheimer's Disease Pathogenesis. *Life (Basel).* 2024; 14(2): 196. <https://doi.org/10.3390/life14020196>
 77. Tian Q., Zweibaum D.A., Qian Y. et al. Mitochondrial DNA copy number associated dementia risk by somatic mutations and frailty. *GeroScience.* 2025; 47(1): 825–35. <https://doi.org/10.1007/s11357-024-01355-1>
 78. Wang Y., Brinton R.D. Triad of Risk for Late Onset Alzheimer's: Mitochondrial Haplotype, APOE Genotype and Chromosomal Sex. *Front. Aging Neurosci.* 2016; 8: 232. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00232>
 79. Di Lorenzo R., Zecca C., Chimienti G. et al. Reliable New Biomarkers of Mitochondrial Oxidative Stress and Neuroinflammation in Cerebrospinal Fluid and Plasma from Alzheimer's Disease Patients: A Pilot Study. *Int. J. Mol. Sci.* 2025; 26(16): 7792. <https://doi.org/10.3390/ijms26167792>
 80. Wang H., Dey K.K., Chen P.C. et al. Integrated analysis of ultra-deep proteomes in cortex, cerebrospinal fluid and serum reveals a mitochondrial signature in Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegener.* 2020; 15(1): 43. <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00384-6>
 81. Mishra P., Esfahani E.K., Fernyhough P., Albensi B.C. Estradiol Prevents Amyloid Beta-Induced Mitochondrial Dysfunction and Neurotoxicity in Alzheimer's Disease via AMPK-Dependent Suppression of NF- κ B Signaling. *Int. J. Mol. Sci.* 2025; 26(13): 6203. <https://doi.org/10.3390/ijms26136203>
 82. Charrier A., Olliac B., Roubertoux P., Tordjman S. Clock Genes and Altered Sleep-Wake Rhythms: Their Role in the Development of Psychiatric Disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(5): 938. <https://doi.org/10.3390/ijms18050938>
 83. Zhang Z., Xue P., Bendlin B.B. et al. Melatonin: A potential nighttime guardian against Alzheimer's. *Mol. Psychiatry.* 2025; 30(1): 237–50. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02691-6>
 84. Minich D.M., Henning M., Darley C. et al. Is Melatonin the "Next Vitamin D"? A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements. *Nutrients.* 2022; 14(19): 3934. <https://doi.org/10.3390/nu14193934>
 85. Tan D.X., Xu B., Zhou X., Reiter R.J. Pineal Calcification, Melatonin Production, Aging, Associated Health Consequences and Rejuvenation of the Pineal Gland. *Molecules.* 2018; 23(2): 301. <https://doi.org/10.3390/molecules23020301>
 86. Ghazy A.A., Soliman O.A., Elbahnsi A.I. et al. Role of Oxytocin in Different Neuropsychiatric, Neurodegenerative, and Neurodevelopmental Disorders. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2022; 186: 95 – 134. https://doi.org/10.1007/112_2022_72
 87. Xing C., Yu X. Oxytocin and autism: Insights from clinical trials and animal models. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2025; 92: 103015. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2025.103015>
 88. Takahashi J., Yamada D., Nagano W., Saitoh A. The Role of Oxytocin in Alzheimer's Disease and Its Relationship with Social Interaction. *Cells.* 2023; 12(20): 2426. <https://doi.org/10.3390/cells12202426>
 89. Makris G., Agorastos A., Chrousos G.P., Pervanidou P. Stress System Activation in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder. *Front. Neurosci.* 2022; 15: 756628. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.756628>
 90. Gao J., Zou J., Yang L. et al. Alteration of peripheral cortisol and autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Front. Psychiatry.* 2022; 13: 928188. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.928188>
 91. de Jesus L.A.G., Piuvezam G., Pimenta I.D.S.F., de Melo E.B. Corticosteroids and the Pharmacological Management of Autism – An Integrative Review. *Sci. Pharm.* 2024; 92(4): 61. <https://doi.org/10.3390/scipharm92040061>
 92. Ouane S., Popp J. High Cortisol and the Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Review of the Literature. *Front. Aging Neurosci.* 2019; 11: 43. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00043>
 93. Ennis G.E., An Y., Resnick S.M. et al. Long-term cortisol measures predict Alzheimer disease risk. *Neurology.* 2017; 88(4): 371–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003537>
 94. Salardini A., Himali J.J., Abdullah M.S. et al. Elevated serum cortisol associated with early-detected increase of brain amyloid deposition in Alzheimer's disease imaging biomarkers among menopausal women: The Framingham Heart Study. *Alzheimers Dement.* 2025; 21(4): e70179. <https://doi.org/10.1002/alz.70179>
 95. Baron-Cohen S., Auyeung B., Nørgaard-Pedersen B. et al. Elevated fetal steroidogenic activity in autism. *Mol. Psychiatry.* 2015; 20(3): 369-376. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.48>
 96. Al-Zaid F.S., Alhader A.F.A., Al-Ayadhi L.Y. A potential role for the adrenal gland in autism. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 17743. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97266-8>
 97. Majewska M., Hill M., Urbanowicz E. et al. Marked elevation of adrenal steroids, especially androgens, in saliva of prepubertal autistic children. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* 2014; 23(6): 485–98. <https://doi.org/10.1007/s00787-013-0472-0>
 98. Gasser B.A., Kurz J., Dick B., Mohaupt M.G. Are Steroid Hormones Dysregulated in Autistic Girls?. *Diseases.* 2020; 8(1): 6. <https://doi.org/10.3390/diseases8010006>
 99. Worsham W., Dalton S., Bilder D.A. The Prenatal Hormone Milieu in Autism Spectrum Disorder. *Front. Psychiatry.* 2021; 12: 655438. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.655438>
 100. Ferri S.L., Abel T., Brodtkin E.S. Sex Differences in Autism Spectrum Disorder: a Review. *Curr. Psychiatry Rep.* 2018; 20(2): 9. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0874-2>
 101. Gasser B.A., Buerki S.F., Kurz J., Mohaupt M.G. Hyperandrogenism? Increased 17, 20-Lyase Activity? A Metanalysis and Systematic Review of Altered Androgens in Boys and Girls with Autism. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(22): 12324. <https://doi.org/10.3390/ijms222212324>
 102. He Q., Wang Y., Liu Z. et al. Analysis of salivary steroid hormones in boys with autism spectrum disorder. *BMC Psychiatry* 2023; 23(1): 105. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-04586-2>
 103. Tawata S., Sakaguchi K., Saito A. Androgyny and atypical sensory sensitivity associated with savant ability: a comparison between Klinefelter syndrome and sexual minorities assigned male at birth. *Front. Child Adolesc. Psychiatry.* 2024; 3: 1356802. <https://doi.org/10.3389/frcha.2024.1356802>
 104. Muscatello R.A., Rafatjoo E., Mirpuri K.K. et al. Salivary testosterone in male and female youth with and without autism spectrum

- disorder: considerations of development, sex, and diagnosis. *Mol. Autism*. 2022; 13(1): 37. <https://doi.org/10.1186/s13229-022-00515-4>
105. Schmidtova E., Kelemenova S., Celec P., et al. Polymorphisms in genes involved in testosterone metabolism in Slovak autistic boys. *Endocrinologist*. 2010; 20(5): 245–9. <https://doi.org/10.1097/TEN.0b013e3181f661d2>
106. Barth C., Crestol A., de Lange A.G., Galea L.A.M. Sex steroids and the female brain across the lifespan: insights into risk of depression and Alzheimer's disease. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023; 11(12): 926–41. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00224-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00224-3)
107. Maximova A.A. Dependence of Cognitive and Mental Development in Children with Autism Spectrum Disorder on Thyroid Dysfunction and Cortisol Imbalance. *J. Hum. Endocrinol*. 2021; 5: 017. <https://doi.org/10.24966/HE-9640/100017>
108. Li Z., Liu J. Thyroid dysfunction and Alzheimer's disease, a vicious circle. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024; 15: 1354372. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1354372>
109. Wieland D.R., Wieland J.R., Wang H. et al. Thyroid Disorders and Dementia Risk: A Nationwide Population-Based Case-Control Study. *Neurology*. 2022; 99(7): e679–87. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200740>

Сведения об авторах:

Клюшник Татьяна Павловна, доктор мед. наук, проф., руководитель научного отдела клиники «ПланетаМед» (ООО «МедЛайн»), Москва, Россия, e-mail: klushnik2004@mail.ru

Александренкова Ангелина Николаевна, мл. науч. сотр. лаб. общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ НИИОПП, врач-биохимик «ПланетаМед» (ООО «МедЛайн»), e-mail: a.aleksandrenkova@bk.ru

Генералов Василий Олегович, доктор мед. наук, проф., врач-невролог, эпилептолог, руководитель клиники «ПланетаМед» (ООО «МедЛайн»), e-mail: planetamed@mail.ru

Ободзинская Татьяна Евгеньевна, врач-психиатр, психотерапевт, заведующая отделением митохондриальной медицины клиники «ПланетаМед» (ООО «МедЛайн»), e-mail: dr.obodzinskaya@gmail.com

Морозов Сергей Георгиевич, член-корр. РАН, доктор мед. наук, проф., директор ФГБНУ «НИИОПП», e-mail: biopharm@list.ru

Ларионов Геннадий Владимирович, врач-биохимик «ПланетаМед» (ООО «МедЛайн»), Москва, Россия