

Роль метаболических нарушений в формировании расстройств аутичного спектра

Ю.Б.Гречанина



«если лекарство подходит всем, значит оно не подходит никому».



Когда АУТИЗМ и аутистические черты поведения имеют метаболическую основу – это, с одной стороны, ухудшает тяжесть течения, с другой – дает конкретное направление лечения.



Признаки метаболических нарушений мы можем наблюдать еще внутриутробно и в периоде новорожденности



Акушерский анамнез при метаболических заболеваниях

- **Спонтанный аборт или мертворождение** в анамнезе должны расцениваться как элиминация нежизнеспособного ребенка.
- **Мужской пол** такого плода может говорить о **X - сцепленной** форме метаболических заболеваний;
- **Наличие патологических изменений** у беременной, таких как **затянувшийся токсикоз** или **острая жировая дистрофия печени**, могут быть следствием нарушения у плода окисления жирных кислот.

Когда надо подозревать нарушенный обмен веществ при аутизме?

- летаргия
- отказ от еды
- потеря веса
- нарушение дыхания
- гипотермия
- гипотония
- необычные движения
- гепатомегалия
- судороги
- полиорганные изменения
- кома

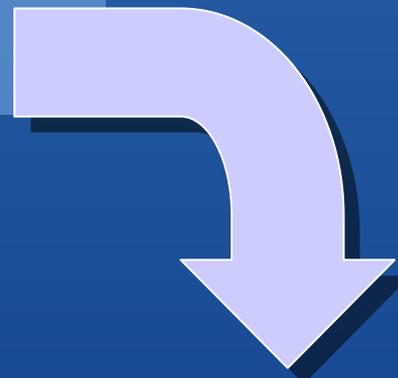
Этапы лабораторного исследования

Преаналитический этап

Диагностическая значимость и специфичность показателей

Постаналитический этап

Аналитический этап



• Преаналитический этап:

- Сомато-генетическое исследование
- синдромологический и клинико-генеалогический анализ
- подготовка пациента для исследования
- сбор образцов биологического материала
- Хранение и транспортировка образцов

Содержание метаболитов в биологических жидкостях зависит от метаболического состояния:

- При заборе крови после приема пищи повышается содержание незаменимых аминокислот (LYS, PHE, TYR, VAL, LEU, ILE, GLN, CIT);

- Длительное голодание с кетозом - повышение аминокислот с разветвленной цепью (VAL, ILE, LEU)

- Неспецифические изменения:

- гемолиз, позднее центрифугирование вызывают:

- ↓ARG, ↑ASP, GLU, ORN, TAU;

- Длительное хранение проб при комнатной температуре -
↓GLN, ASN, CYS, HOCYS; ↑ASP, GLU

На профиль метаболитов влияли:

- Алиментарная нагрузка
- Заболевания печени
- Применение (лекарства, диета и пр.) триглицеридов со средней цепью
- Использование ЭДТА в качестве антикоагулянта при заборе крови
- Лечение бензоатом, пировиноградной или вальпроевой кислотами
- Дефекты карнитина

Лечение нарушений обмена зависит от формы заболевания и клинической картины

- Диета с ограничением продуктов, содержащих аминокислоты, вовлеченных в патологический метаболизм;
- ингибирование биохимических реакций, предшествующих метаболическому блоку;
- кофакторная терапия;
- Заместительная терапия (восполнение аминокислотного дефицита)
- Для всех групп заболеваний – необходимость индивидуального подхода к лечению каждого ребенка

СТРАТЕГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. **ЦЕЛЬ** - СРАВНИТЬ СУЩЕСТВУЮЩИЕ ТЕОРИИ О ВЛИЯНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ НА ФОРМИРОВАНИЕ АУТИЧНОГО СПЕКТРА С РЕАЛЬНО ВЫЯВЛЕННЫМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ

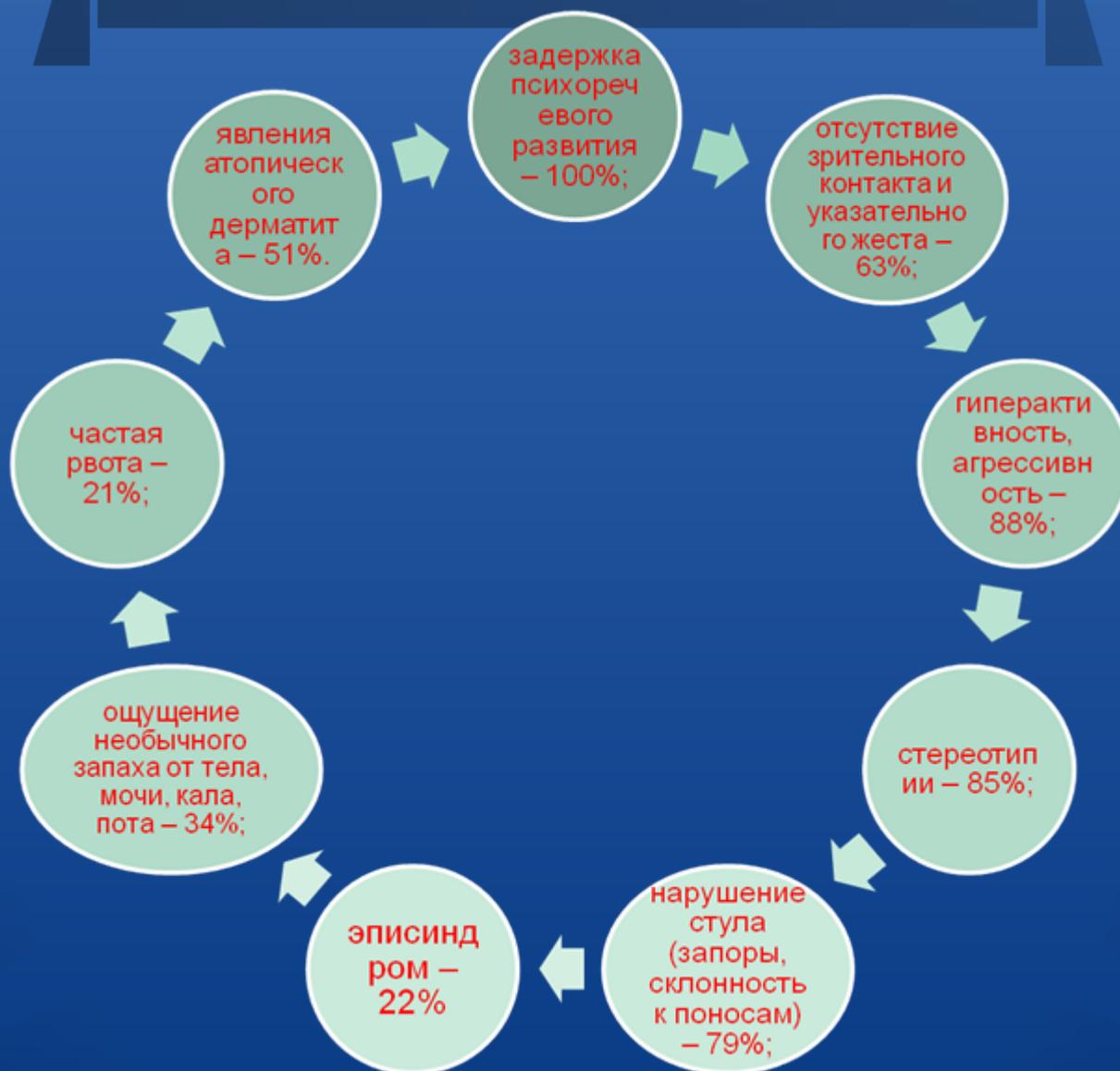
СТРАТЕГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

2. МЕТОДЫ:

КЛАССИЧЕСКИЕ – СОМАТО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ С СИНДРОМОЛОГИЧЕСКИМ АНАЛИЗОМ, КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ, БИОХИМИЧЕСКИЕ, ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ, МОЛЕКУЛЯРНЫЙ, СПЛАНХНО- И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ;

СОВРЕМЕННЫЕ: ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНОВ ДЕТОКСИКАЦИИ, МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ, СУПЕРПОЗИЦИОННОЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЕ СКАНИРОВАНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА.

ЖАЛОБЫ



НАЧАЛО ЗАБОЛЕВАНИЯ



Особенности течения беременности и родов:

ранний токсикоз – 72%;

анемия – 22%;

угроза прерывания беременности и гормональная терапия – 47%;

беременность наступила с помощью ЭКО – 3%;

инфекции половых путей – 49%;

ОРВИ, герпетическая инфекция, грипп – 69%;

слабость родовой деятельности, стимуляция – 66%;

стремительные роды – 18%.

Особенности периода новорожденности:

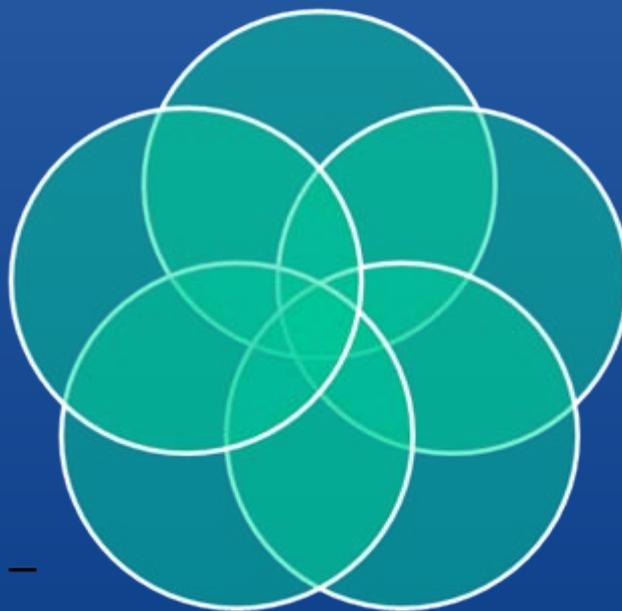
затяжная
конъюгационная
желтуха – 33%;

выраженные
опрелости –
10%.

перинатальное
поражение
ЦНС – 58%;

дисбактериоз –
45%;

судорожный
синдром –
13%;



Особенности фенотипа

поверхностное
расположение
подкожных вен –
88%;

бледность и
сухость кожных
покровов – 90%;

мраморность
кожных покровов
– 74%;

ярко-розовые
ладошки – 87%;

проявления
атопического
дерматита – 34%;

изменения со
стороны скелета
(нарушение
осанки,
гипермобильность
суставов,
плоскостопие) –
76%.

При анализе родословной:

сердечно-
сосудистая
патология –
98%;

онкопатология
– 75%;

сахарный
диабет – 34%.

Наши исследования:

Статистическое исследование 330 анализов в ХСМГЦ:

- **повышение таурина в 56% случаев, снижение всего в 1 случае.**
- **Снижение незаменимых аминокислот в 71,92% случаев**
- **Повышение аспартата, глутамата как нейромедиаторов возбуждения в 59% случаев**

Перспективы

- Исследование металлотионеина
- **Роль:** регуляция концентрации в клетке цинка и меди , связывание ядовитых тяжелых металлов , например, кадмия и ртути .

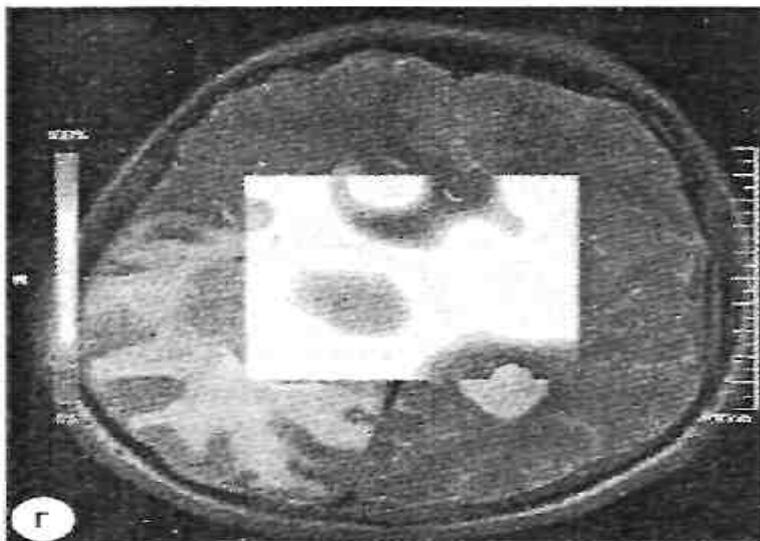
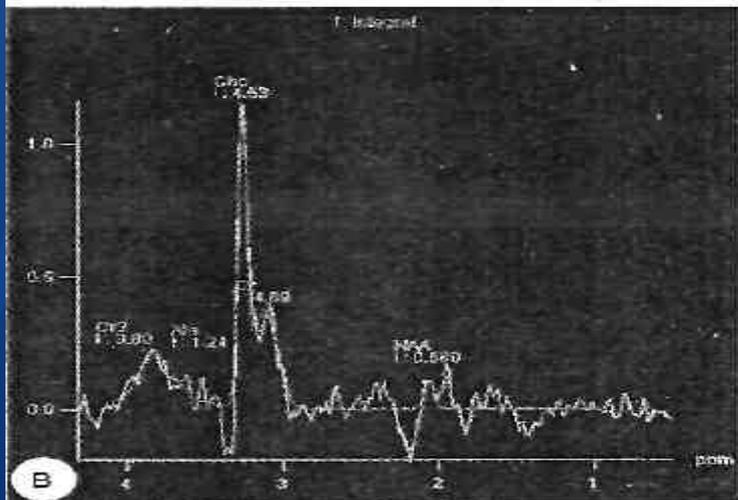
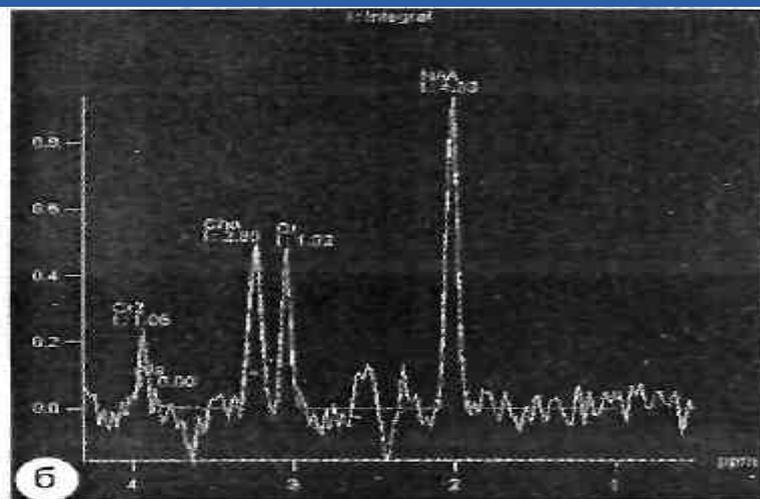
Перспективы

- **Исследование глутатиона**
- **Роль:** антиоксидантная,
определяющая редокс-
статус внутриклеточной среды

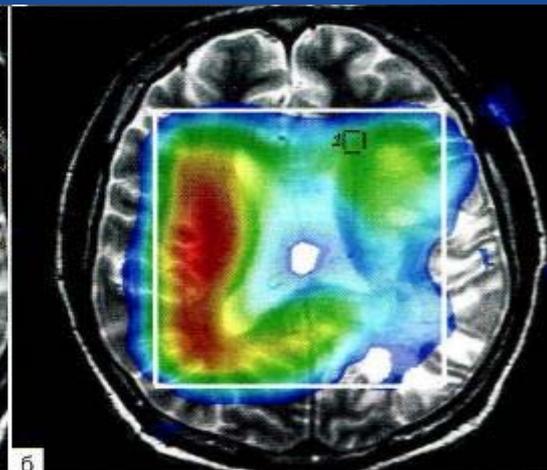
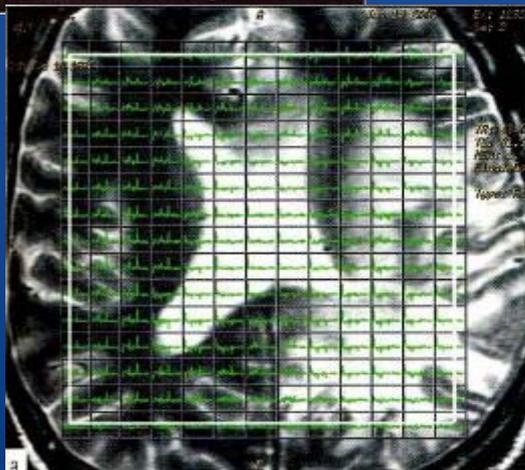
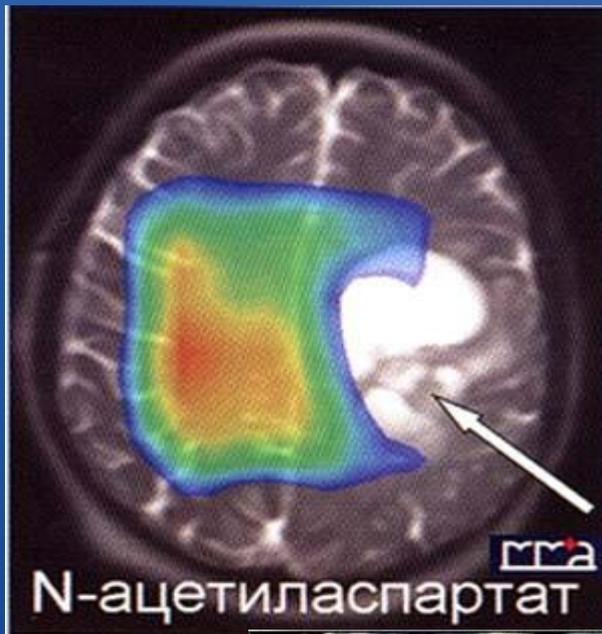
Основные метаболиты и соответствующие им значения химического сдвига, пики которых определяются *in vivo* в протонном МР-спектре:

- NAA - N-ацетиласпартат;
- Cho - холин;
- Cr - креатин;
- ml - миоиннозитол;
- Glx - глутамат и глутамин;
- Lac - лактат;
- Lip - липидный комплекс.

Протонная (^1H) МР-спектроскопия. Снижение содержания N-ацетиласпартата (NAA) (в) в менингиоме (а), по сравнению с нормальным спектром с противоположной стороны (б). (Труфанов, 2013)



Магнитно-резонансная спектроскопия (данные Рожковой 3.3.):



Максим В., 5 лет

Жалобы	Задержка психо-речевого развития, атопический дерматит, неустойчивый стул
Анамнез болезни	Задержка физического развития на 1 году, после 2,5 лет – частые рвоты
Анамнез жизни	Беременность на фоне угрозы прерывания
Анализ родословной	Сердечно-сосудистая патология
Особенности фенотипа	Проявления соединительнотканной дисплазии и микроангиопатии
Результаты обследования	MTHFR C677T/MTRR A66G hmzg; ↑ аланин крови; кариотип – норма; лактат и аммиак крови – норма;

газовая хроматография мочи – выявлены изменения метаболитов: цикла Кребса, недостаточности витаминов В1, В3, магния; метаболиты отравления фенолом.

Диагноз: Полиморфизмы генов MTHFR C677T и MTRR A66G в гомозиготном состоянии.
Вторичная митохондриальная дисфункция.
Задержка психо-речевого развития.

Методика проведения исследования. Исследование проведено на МР томографе 1.5T MR-Signa EXCITE HD (GE) с использованием метода SVS STEAM со следующими параметрами сбора данных: TE = 144 мс, TR = 1500 мс, VOI = 20 x 20.5 x 21.1 мм, NS= 1. Для пересчета концентрации основных церебральных метаболитов спектры получены с использованием метода CSI STEAM. В качестве стандарта использован сигнал креатина (Cr). Спектры получены в следующих участках ткани головного мозга: в лобно-височных долях левого и правого полушарий головного мозга (Лок.1, 2), в срединных гиппокампальных структурах (Лок.3), в затылочных долях левого и правого полушарий (Лок.4, 5), в левом и правом полушариях мозжечка (Лок.6, 7), а также в проекции ствола мозга (Лок.8).

Анализ результатов и заключение.

В спектрах наблюдаются сигналы следующих метаболитов: N-ацетиласпартата (NAA, 2.04 м.д.), креатина (Cr, 3.04 м.д.), холина (Cho, 3.24 м.д.), лактата (Lac, 1.2 м.д.), миоинозитола (mIns, 3.56 м.д.). Значения интенсивностей сигналов основных церебральных метаболитов и относительное содержание (по отношению к интенсивности сигнала стандарта) приведены в следующей таблице.

Метаболит	Лок.1	Лок.2	Лок.3	Лок.4	Лок.5	Лок.6	Лок.7	Лок.8
NAA	28	31	43	36	36	38	39	40
NAA/Cr	2.26	2.57	3.04	2.32	2.29	2.18	2.70	1.25
Cr	13	12	14	15	16	17	14	32
Cho	25	19	23	12	14	20	25	40
Cho/Cr	2.03	1.56	1.58	0.81	0.85	1.17	1.74	1.28
mIns	-	-	5	-	-	-	-	-
mIns/Cr	-	-	0.35	-	-	-	-	-
Lac	-	-	4	-	-	-	-	-
Lac/Cr	-	-	0.30	-	-	-	-	-

В спектре, полученном в срединных гиппокампальных структурах головного мозга, наряду с сигналами основных церебральных метаболитов, наблюдается усиленный высокоинтенсивный сигнал липидов, сигнал лактата, а также сигнал mIns. Такая картина характерна для спектра, полученного в очаге эпилепсии. Из сравнительного анализа содержания основных церебральных метаболитов следует, что концентрации метаболитов в левом и правом полушариях отличаются более чем на 15%, что также характерно для наличия очага эпилепсии. Из анализа карты распределения основных церебральных метаболитов следует, что наименьшее содержание NAA и Cr наблюдается в затылочных долях левого полушария головного мозга (Лок.1). В затылочных долях левого и правого полушарий головного мозга, а также в обоих полушариях мозжечка содержание основных церебральных

метаболитов существенно снижено по сравнению с возрастной нормой. В спектрах, полученных в лобно-височных долях правого полушария головного мозга, наблюдается малоинтенсивные сигналы Glu и Gln (глутамата и глутамина), а также Lac. Соотношение $\beta\text{-Glx/Cr}$ в правом полушарии незначительно увеличено по сравнению с возрастной нормой. Во всех спектрах, полученных в левом полушарии, сигналы Glx присутствуют в следовых количествах, сигналы Lac не обнаружены. Наиболее выражены метаболические нарушения в центральных структурах, в теменных областях, а также в центрально-заднелобных областях больших полушарий головного мозга.

Полученные данные, по-видимому, связаны с имевшемся ранее гипоксическим, а также вирусным поражением ткани головного мозга, что может быть одной из причин нарушения функционирования основных нейромедиаторных систем.

Рожкова С.С.

При проведении МРС выявлено повышение уровня лактата, что указывает на нарушение энергетического обмена. Кроме того, обращает на себя внимание повышение соотношения глутамата и креатина, что является проявлением нарушения функционирования нейро-медиаторных систем.

Полиморфизмы 23andme

Полиморфизмы	Краткая характеристика
CYP (cytochrome P450)	осуществляют 1 фазу детоксикации
GSTT1,GSTM1,GSTP1	осуществляют 1 фазу детоксикации; кофермент - глутатион
NAT (ариламин-ацетил-трансфераза)	осуществляют 2 фазу детоксикации
SOD (супероксиддисмутаза)	семейство металлопротеинов, защита от дериватов кислорода, снижают уровень глутамата

PON (параоксоназа)	детоксикация органофосфатов
IRF 6 (интерферон регулирующий фактор 6)	предрасположенность к расщелине верхней губы и твёрдого нёба, нарушению обмена соединительной ткани
RARA (альфа-рецептор ретиноевой кислоты)	предрасположенность к острому лейкозу
HLA rs7775228	предрасположенность к аллергическим ринитам и поллинозу
FCER1A	предрасположенность к сенной лихорадке и бронхиальной астме

IL 13 (интерлейкин 13)	предрасположенность к атопическому дерматиту
DARC	устойчивость к малярии, восприимчивость к ВИЧ-инфекции
CD 14	частые бактериальные инфекции (снижена активность цитокинов)
SOCS 1, FCER 1A	предрасположенность к бронхиальной астме
FCGR2A, TNFRSF13B	частые бактериальные инфекции

TRAF 1	ассоциация с ревматоидным артритом
IGF1R (инсулиноподобный фактор роста 1)	ассоциация с опухолью Вильмса, раком гортани
IFIH 1	предрасположенность к сахарному диабету I типа
CFH (фактор комплемента H)	ассоциация с гемолитико-уремическим синдромом, хронической нефропатией и возрастной дегенерацией сетчатки
PSMB8	предрасположенность к аутоиммунному воспалению

CETP (cholesteryl ester transfer protein)	ассоциирован с гиперхолестеринемией
SERPINC 1	антитромбин III
F12	фактор Хагемана
F11	фактор свёртывания XI
F10	фактор свёртывания X (тромбокиназа)
F7	фактор свёртывания VII (проконвертин)
F2	фактор свёртывания II (протромбин)

F5	фактор свёртывания V (фактор Лейдена)
F9	фактор свёртывания IX (плазменный компонент тромбопластина)
ACE (ангиотензин превра- щающий фермент)	повышен риск сердечно- сосудистой патологии
ADD1 G460W, AGT	предрасположенность к гипертонической болезни
АНСУ	нарушение превращения аденогомоцистеина в аденозин и гомоцистеин
BMHT (бетаин-гомоцистеин метилтрансфераза)	нарушение реметилования гомоцистеина
CBS (цистатионин бета-	вызывает классическую

COMT (катехол-о-метил-трансфераза)	нарушение обмена нейротрансмиттеров
DHFR (дигидрофолат-редуктаза)	предрасполагает к развитию мегалобластной анемии
FORL (рецептор фолиевой кислоты)	ассоциируется с церебральным фолатным дефицитом
G6PD (глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа)	гемолитическая несфероцитарная анемия
GIF	ассоциируется с пернициозной анемией
MAO A R297R (моноаминоксидаза A)	нарушение расщепления серотонина
MAT1A (метионинадено-трансфераза)	ассоциируется с гипергомоцистеинемией

МТНFD1(метилентетрагидрофолатдегидрогеназа)	сопровождается дефицитом фолиевой кислоты
МТНFR (метилентетрагидрофолатредуктаза)	гипергомоцистеинемия
МTR (метионинсинтаза)	нарушение реметилирования гомоцистеина, кофактор витамин В12
МTRR (метионинсинтаза редуктаза)	нарушение реметилирования гомоцистеина
PEMT (фосфатидилэтаноламид N-метилтрансфераза)	ассоциируется с дефицитом холина
SLC19A1(транспортёр фолатов)	снижение внутриклеточной концентрации фолиевой кислоты

TSCN (транскобаламин)	нарушение всасывания витамина В12 в ЖКТ
TYMS (тимидилат синтаза)	нарушение репарации ДНК и РНК
VDR (ген рецептора витамина D)	снижение уровня витамина D в крови
ATP5G3 (АТФ-синтазы липид-связывающий белок)	нарушение синтеза АТФ
COX5A (цитохромоксидаза)	нарушение функции дыхательной цепи
NDUFS3	дефицит коэнзима Q10
UQCRC2	нарушение передачи электронов на цитохром С

APOE	нарушение обмена липидов, предрасположенность к болезни Альцгеймера
ATG16L1	предрасположенность к болезни Крона
MEFV	развитие периодической болезни
STAT4	нарушение межклеточной передачи сигналов
TNF-308 (фактор некроза опухоли)	предрасположенность к пневмокониозу, ИБС, ХОЗЛ
TNF-238	предрасположенность к ревматоидному артриту
SULT1A1	предрасположенность к онкопатологии и гиперэстрогемии у женщин

Случай 1, Илья, 9 лет

жалобы	Манифестация	Предыдущее лечение	Выявление	Родословная	обследование	обследование	Заключительный диагноз
ЗПМР, эхолалия, стереотипии, резкий запах от тела, атопический дерматит, отсутствие зрительного контакта. Носовые кровотечения	После острой кишечной инфекции.	Психотропы неэффективны	Применение сохраняющих гормонов. Роды стимулированные	Отягощенная сердечно-сосудистой и онкопатологией у большого числа родственников	Кариотип: 46,XY,9qh+. Полиморфизмы: ген MTRR A66G гетерозигота. УЗИ: гепатомегалия, панкреатопати	ГХМС: митохондриальная дисфункция, дефицит витаминов группы В, Mg	Эпигенетическая болезнь: сочетание хромосомного и генного полиморфизма, МТХ дисфункция

DETOX

Gene & Variation	rsID #	Risk Allele	Your Alleles & Results	Notes
CYP1A1*2C A4889G	rs1048943	C	TT -/-	
CYP1A1*4 C2453A	rs1799814	T	GT +/-	
CYP1A2 C164A	rs762551	C	AC +/-	
CYP1B1 L432V	rs1056836	C	GG -/-	
CYP1B1 N453S	rs1800440	C	TT -/-	
CYP1B1 R48G	rs10012	C	CC +/+	
CYP2A6*2 A1799T	rs1801272	T	AA -/-	
CYP2C19*17	rs12248560	T	CT +/-	
CYP2C9*2 C430T	rs1799853	T	CC -/-	
CYP2C9*3 A1075C	rs1057910	C	AA -/-	
CYP2D6 S486T	rs1135840	G	GG +/+	
CYP2D6 T100C	rs1065852	A	GG -/-	
CYP2D6 T2850C	rs16947	A	AA +/+	
CYP2E1*1B G9896C	rs2070676	G	CG +/-	
CYP2E1*4 A4768G	rs6413419	A	GG -/-	
CYP3A4*1B	rs2740574	C	TT -/-	

DETOX

Gene & Variation	rsID #	Risk Allele	Your Alleles & Results	Notes
CYP3A4*3 M445T	rs4986910	G	AA -/-	
GPX3	rs8177412	C	TT -/-	
GSTM1	rs12068997	T	CC -/-	
GSTM1	rs4147565	A	GG -/-	
GSTM1	rs4147567	G	AA -/-	
GSTM1	rs4147568	A	TT -/-	
GSTM1	rs1056806	T	CC -/-	
GSTM1	rs12562055	A	TT -/-	
GSTM1	rs2239892	G	AA -/-	
GSTP1 I105V	rs1695	G	AG +/-	
GSTP1 A114V	rs1138272	T	CC -/-	
NAT1 A560G(?) (R187Q)	rs4986782	A	GG -/-	
NAT2 A803G (K268R)	rs1208	G	AG +/-	
NAT2 C190T (R64W)	rs1805158	T	CC -/-	
NAT2 G590A (R197Q)	rs1799930	A	AG +/-	
NAT2 G857A (G286E)	rs1799931	A	GG -/-	
NAT2 T341C (I114T)	rs1801280	C	CT +/-	

DETOX				
Gene & Variation	rsID #	Risk Allele	Your Alleles & Results	Notes
SOD2	rs2758331	A	AA	++
SOD2	rs2855262	T	CT	+/-
SOD2 A16V	rs4880	G	GG	++
PON1 Q192R	rs662	C	CT	+/-

TONGUE TIE / CLEFT PALATE

Gene & Variation	rsID #	Risk Allele	Your Alleles & Results	Notes
CTH S4031I	rs1021737	T	GG	-/-
IRF6	rs987525	A	CC	-/-
IRF6	rs861020	A	AG	+/-
RARA	rs7217852	G	AG	+/-
RARA	rs9904270	T	CT	+/-
TBX22	rs41307258	A	T	-
TBX22	rs28935177	T	A	-

ALLERGY/MOLD

Gene & Variation	rsID #	Risk Allele	Your Alleles & Results	Notes
HLA	rs7775228	C	TT	-/-
HLA	rs2155219	T	TT	++

IgE

Gene & Variation	rsID #	Risk Allele	Your Alleles & Results	Notes
FCER1A	rs2427837	A	AG	+/-
IL-13 C1112T	rs1800925	T	CC	-/-
DARC	rs2814778	C	TT	-/-
IL13	rs1295685	A	GG	-/-
CD14	rs2569191	C	CC	++
SOCS-1 -820G>T	rs33977706	A	AC	+/-
C3	rs366510	G	GT	+/-
FCER1A / OR10J2P	rs2494262	A	AC	+/-
FCER1A	rs2251746	C	CT	+/-
RAD50	rs2040704	G	AA	-/-
RAD50	rs2240032	T	CC	-/-

IgG

Gene & Variation	rsID #	Risk Allele	Your Alleles & Results	Notes
FCGR2A	rs1801274	A	AG	+/-
GSTM3 V224I	rs7483	T	CC	-/-
TNFRSF13B	rs4792800	G	AG	+/-

IgA

Gene & Variation	rsID #	Risk Allele	Your Alleles & Results	Notes
TRAF1	rs3761847	G	AA -/-	
IRF5	rs4728142	A	GG -/-	
IGF1R	rs2229765	A	AG +/-	
IFIH1 (HLA)	rs1990760	C	TT -/-	
HLA	rs9271366	G	AA -/-	
CFH	rs6677604	A	GG -/-	
HLA-DQA2	rs9275224	A	GG -/-	
MTC03P1	rs9275596	C	TT -/-	
PSMB8 / TAP1 / TAP2	rs9357155	A	GG -/-	
HLA-DPB2 / COL11A2P	rs1883414	A	AG +/-	

CLOTTING FACTORS

Gene & Variation	rsID #	Risk Allele	Your Alleles & Results	Notes
CETP	rs1800775	C	AC +/-	
CYP4V2	rs13146272	C	AC +/-	
GP6	rs1613662	G	AA -/-	
ITGB3 T196C	rs5918	C	CT +/-	
KNG I598T	rs2731672	T	CC -/-	

DETOX

Gene & Variation	rsID #	Risk Allele	Your Alleles & Results	Notes
NR1I2	rs1523127	C	AA -/-	
SERPINC1	rs2227589	T	CC -/-	
HRG	rs9898	T	CC -/-	
F12	rs1801020	A	GG -/-	
F11	rs2289252	T	TT +/+	
F11	rs2036914	T	CC -/-	
F10 113777509	rs3211719	G	AG +/-	
F7 A353G	rs6046	A	GG -/-	
F2 (Prothrombin 20210A)	rs3002432	A	GG -/-	
F3 94997288	rs1324214	A	AG +/-	
F5 (Factor V Leiden)	rs6025	T	CC -/-	
F9 G580A	rs6048	G	A -	

METHYLATION

Gene & Variation	rsID #	Risk Allele	Your Alleles & Results	Notes
ACE Del16	rs4343	G	AA -/-	
ADD1 G460W	rs4961	T	GG -/-	
ACAT1-02	rs3741049	A	GG -/-	
AGT M235T/C4072T	rs699	G	GG +/+	

DETOX

Gene & Variation	rsID #	Risk Allele	Your Alleles & Results	Notes
AHCY-01	rs819147	C	TT	-/-
AHCY-02	rs819134	G	AA	-/-
AHCY-19	rs819171	C	TT	-/-
BHMT	rs16876512	T	CC	-/-
BHMT	rs6875201	G	AA	-/-
BHMT-02	rs567754	T	CC	-/-
BHMT-04	rs617219	C	AA	-/-
BHMT-08	rs651852	T	CT	+/-
BHMT R239Q	rs3733890	A	GG	-/-
CBS A13637G	rs2851391	T	CC	-/-
CBS A360A	rs1801181	A	AG	+/-
CBS C19150T	rs4920037	A	GG	-/-
CBS C699T	rs234706	A	GG	-/-
CBS N212N	rs2298758	A	GG	-/-
COMT	rs6269	G	AG	+/-
COMT -61 P199P	rs769224	A	GG	-/-
COMT H62H	rs4633	T	CT	+/-

DETOX

Gene & Variation	rsID #	Risk Allele	Your Alleles & Results	Notes
COMT V158M	rs4680	A	AG	+/-
DAO	rs2070586	A	GG	-/-
DAO	rs2111902	G	TT	-/-
DAO	rs3741775	C	AC	+/-
DHFR	rs1643649	C	TT	-/-
FOLR1	rs2071010	A	GG	-/-
FOLR2	rs651933	A	GG	-/-
FOLR3	rs7925545	G	AA	-/-
FOLR3	rs7926875	A	CC	-/-
FUT2	rs492602	G	GG	+/+
FUT2	rs601338	A	AA	+/+
FUT2	rs602662	A	AA	+/+
G6PD	rs1050828	T	C	-
G6PD	rs1050829	C	T	-
GAD1	rs3749034	A	GG	-/-
GAD1	rs2241165	C	TT	-/-
GAD1	rs769407	C	GG	-/-

DETOX

Gene & Variation	rsID #	Risk Allele	Your Alleles & Results	Notes
GAD1	rs2058725	C	TT -/-	
GAD1	rs3791851	C	TT -/-	
GAD1	rs3791850	A	GG -/-	
GAD1	rs12185692	A	AC +/-	
GAD1	rs3791878	T	GT +/-	
GAD1	rs10432420	A	GG -/-	
GAD1	rs3828275	T	CT +/-	
GAD1	rs701492	T	CC -/-	
GAD1	rs769395	G	AA -/-	
GAD2	rs1805398	T	GG -/-	
GAMT	rs17851582	A	GG -/-	
GAMT	rs55776826	T	CC -/-	
GIF (TCN3)	rs558660	A	AG +/-	
MAO A R297R	rs6323	T	G -	
MAT1A	rs72558181	T	CC -/-	
MTHFD1 C105T	rs1076991	C	CT +/-	
MTHFD1 G1958A	rs2236225	A	GG -/-	

DETOX

Gene & Variation	rsID #	Risk Allele	Your Alleles & Results	Notes
MTHFD1L	rs11754661	A	GG -/-	
MTHFD1L	rs17349743	C	CT +/-	
MTHFD1L	rs6922269	A	GG -/-	
MTHFD1L	rs803422	A	GG -/-	
MTHFR 03 P39P	rs2066470	A	GG -/-	
MTHFR A1298C	rs1801131	G	TT -/-	
MTHFR A1572G	rs17367504	G	AA -/-	
MTHFR C677T	rs1801133	A	GG -/-	
MTHFR G1793A (R594Q)	rs2274976	T	CC -/-	
MTHFR	rs12121543	A	CC -/-	
MTHFR	rs13306560	T	CC -/-	
MTHFR	rs13306561	G	AA -/-	
MTHFR	rs1476413	T	CC -/-	
MTHFR	rs17037390	A	GG -/-	
MTHFR	rs17037396	T	CC -/-	
MTHFR	rs3737964	T	CC -/-	
MTHFR	rs4846048	G	AA -/-	

DETOX

Gene & Variation	rsID #	Risk Allele	Your Alleles & Results	Notes
MTHFR	rs4846049	T	GG -/-	
MTHFS	rs6495446	C	CT +/-	
MTR A2756G	rs1805087	G	AA -/-	
MTRR A66G	rs1801394	G	AG +/-	
MTRR H595Y	rs10380	T	CC -/-	
MTRR K350A	rs162036	G	AA -/-	
MTRR R415T	rs2287780	T	CC -/-	
MTRR-11 A664A	rs1802059	A	AG +/-	
MTRR	rs10520873	C	TT -/-	
MTRR	rs1532268	T	CT +/-	
MTRR	rs162049	G	AG +/-	
MTRR	rs3776467	G	AG +/-	
MTRR	rs9332	A	GG -/-	
NOS1	rs3782206	T	CC -/-	
NOS2	rs2297518	A	AG +/-	
NOS2	rs2274894	T	GT +/-	
NOS2	rs2248814	A	AG +/-	

DETOX

Gene & Variation	rsID #	Risk Allele	Your Alleles & Results	Notes
NOS3	rs1800783	A	TT -/-	
NOS3	rs1800779	G	AA -/-	
NOS3	rs3918188	A	AC +/-	
NOS3 G10T	rs7830	T	GT +/-	
NOS3 T786C	rs2070744	C	NO CALL	
PEMT	rs4244593	T	GT +/-	
PEMT	rs4646406	A	AT +/-	
PEMT	rs7946	C	TT -/-	
SHMT1 C1420T	rs1979277	A	AG +/-	
SHMT1	rs9909104	C	CT +/-	
SHMT2	rs12319666	T	GG -/-	
SHMT2	rs34095989	A	AA +/+	
SLC19A1	rs1888530	T	CC -/-	
SLC19A1	rs3788200	A	GG -/-	
TCN1	rs526934	G	AG +/-	
TCN2 C766G	rs1801198	G	CG +/-	
TYMS	rs502396	C	TT -/-	

DETOX

Gene & Variation	rsID #	Risk Allele	Your Alleles & Results	Notes
VDR Bsm	rs1544410	T	CT +/-	

CELIAC DISEASE/GLUTEN INTOLERANCE

Gene & Variation	rsID #	Risk Allele	Your Alleles & Results	Notes
HLA	rs2858331	G	GG +/+	
HLA DQA1	rs2187668	T	CC -/-	

THYROID

Gene & Variation	rsID #	Risk Allele	Your Alleles & Results	Notes
CTLA4	rs231775	G	AG +/-	
FOXE1	rs1867277	A	AG +/-	
FOXE1	rs7043516	C	AA -/-	
FOXE1	rs10984009	A	GG -/-	

EYE HEALTH

Gene & Variation	rsID #	Risk Allele	Your Alleles & Results	Notes
BCMO1	rs4889294	C	TT -/-	
BCMO1 R267S	rs12934922	T	AA -/-	
BCMO1 A379V	rs7501331	T	CT +/-	

MITOCHONDRIAL FUNCTION

Gene & Variation	rsID #	Risk Allele	Your Alleles & Results	Notes
ATP5g3	rs185584	G	AA -/-	

DETOX

Gene & Variation	rsID #	Risk Allele	Your Alleles & Results	Notes
ATP5g3	rs36089250	C	TT -/-	
ATP5c1	rs2778475	A	GG -/-	
ATP5c1	rs1244414	T	CC -/-	
ATP5c1	rs1244422	T	CC -/-	
ATP5c1	rs12770829	T	TT +/+	
ATP5c1	rs4655	C	TT -/-	
COX5A	rs8042694	G	AG +/-	
COX6C	rs4626565	C	CT +/-	
COX6C	rs7844439	A	AC +/-	
COX6C	rs4510829	A	AG +/-	
COX6C	rs1135382	A	AG +/-	
COX6C	rs7828241	C	AC +/-	
COX6C	rs12544943	G	AG +/-	
COX6C	rs4518636	C	CT +/-	
NDUFS3	rs2233354	C	TT -/-	
NDUFS3	rs4147730	A	GG -/-	
NDUFS3	rs4147731	A	GG -/-	

DETOX

Gene & Variation	rsID #	Risk Allele	Your Alleles & Results		Notes
NDUFS7	rs2332496	A	AG	+/-	
NDUFS7	rs7254913	G	AG	+/-	
NDUFS7	rs1142530	T	CT	+/-	
NDUFS7	rs7258846	T	GT	+/-	
NDUFS7	rs11666067	A	AC	+/-	
NDUFS7	rs2074895	A	AC	+/-	
NDUFS7	rs809359	G	AA	-/-	
NDUFS8	rs4147776	C	AA	-/-	
NDUFS8	rs1122731	A	GG	-/-	
NDUFS8	rs999571	A	GG	-/-	
NDUFS8	rs2075626	C	TT	-/-	
NDUFS8	rs3115546	G	TT	-/-	
NDUFS8	rs1104739	C	CC	+/+	
NDUFS8	rs1051806	T	CC	-/-	
UQCRC2	rs6497563	C	TT	-/-	
UQCRC2	rs4850	A	AG	+/-	
UQCRC2	rs11648723	T	GG	-/-	

DETOX

Gene & Variation	rsID #	Risk Allele	Your Alleles & Results		Notes
UQCRC2	rs12922362	A	CC	-/-	
UQCRC2	rs2965803	T	CC	-/-	
OTHER IMMUNE FACTORS					
Gene & Variation	rsID #	Risk Allele	Your Alleles & Results		Notes
4q27 Region	rs6822844	T	GT	+/-	
APOE	rs429358	C	TT	-/-	
ATG16L1	rs10210302	C	CT	+/-	
GSDMB	rs7216389	T	CT	+/-	
HLA-DRB1	rs660895	G	AA	-/-	
IL5	rs2069812	A	AG	+/-	
IL-13	rs20541	A	GG	-/-	
IL4R Q576R	rs1801275	G	AA	-/-	
MeFV A744S	i4000409	A	CC	-/-	
MeFV E148Q	rs3743930	G	CC	-/-	
MeFV F479L	i4000403	C	GG	-/-	
MeFV K695R	i4000407	C	TT	-/-	
MeFV M680I	rs28940580	G	CC	-/-	
MeFV M694I	rs28940578	T	CC	-/-	

DETOX

Gene & Variation	rsID #	Risk Allele	Your Alleles & Results	Notes
MeFV M694V	i4000406	C	TT	-/-
MeFV P369S	rs11466023	A	GG	-/-
MeFV R761H	i4000410	T	CC	-/-
STAT4	rs10181656	G	CC	-/-
TNF -308	rs1800629	A	GG	-/-
TNF -238	rs361525	A	GG	-/-
TYR (MeFV) V726A	rs28940879	A	GG	-/-

SULFONOTRANSFERASE

Gene & Variation	rsID #	Risk Allele	Your Alleles & Results	Notes
SULT1A1	rs35728980	G	TT	-/-
SULT1A1	rs1801030	C	TT	-/-
SULT1A1	rs1042157	A	NO CALL	
SULT1A1	rs36043491	T	CC	-/-
SULT1A1	rs60749306	C	TT	-/-
SULT1A1	rs9282862	C	TT	-/-
SULT1A1	rs1042008	A	GG	-/-
SULT1A1	rs2925627	C	TT	-/-
SULT1A1	rs2925631	C	TT	-/-

DETOX

Gene & Variation	rsID #	Risk Allele	Your Alleles & Results	Notes
SULT1A1	rs3020800	G	AA	-/-
SULT1A1	rs4149385	T	CC	-/-
SULT1A1	rs60701883	A	CC	-/-
SULT1A1	rs4149381	G	TT	-/-
SULT1A1	rs8057055	A	CC	-/-
SULT1A1	rs6498090	A	GG	-/-
SULT1A1	rs7193599	C	AA	-/-
SULT1A1	rs7192559	T	CC	-/-
SULT1A3	rs1059667	A	TT	-/-
SULT2A1	rs296366	T	CT	+/-
SULT2A1	rs296365	C	CG	+/-
SULT2A1	rs11569679	T	CC	-/-
SULT2A1	rs4149452	T	CC	-/-
SULT2A1	rs8113396	G	AA	-/-
SULT2A1	rs2547242	C	TT	-/-
SULT2A1	rs2910393	T	CT	+/-
SULT2A1	rs4149449	T	CC	-/-



<u>DETOX</u>					
Gene & Variation	rsID #	Risk Allele	Your Alleles & Results		Notes
SULT2A1	rs2547231	C	AC	+/-	
SULT2A1	rs4149448	G	AA	-/-	
SULT2A1	rs11083907	A	GG	-/-	

Случай 1, Илья, 9 лет

Индивидуальная терапия	Результаты
<ul style="list-style-type: none">• Фолатная диета;• витамин В6;• фолиевая кислота;• отказ от приёма высоких доз витамина В12 по биомедпротоколу;• энерготропы;• В2, В5, пробиотики	<p>Результаты через 2 недели:</p> <ul style="list-style-type: none">- исчез запах от стоп;- появился кратковременный зрительный контакт;- исчезли явления атопического дерматита;- мальчик стал интересоваться картинками в книжках.

Одним из современных и высокоинформативных методов исследования структур и метаболизма головного мозга пациентов с аутизмом и аутистическими расстройствами поведения является суперпозиционное электромагнитное сканирование головного мозга (г. Санкт-Петербург, профессор Камынин Ю.Ф.).

Андрей, 6 лет

Жалобы

задержка психоречевого развития, мышечная слабость, стереотипии (встряхивания кистями), повышенная утомляемость.

Анамнез болезни

до 1 года развитие ребёнка соответствовало возрасту. После проведения вакцинации ребёнок замкнулся в себе, появились стереотипии, перестал говорить. Лечение ноотропными препаратами приводило к ухудшению состояния. Положительный эффект отмечался на фоне приёма энерготропных препаратов.

Андрей, 6 лет

Анамнез жизни

мальчик от I беременности (осложнилась угрозой прерывания, получала гормональную терапию), I родов физиологических в сроке гестации 40 недель. Роды осложнились слабостью родовой деятельности.

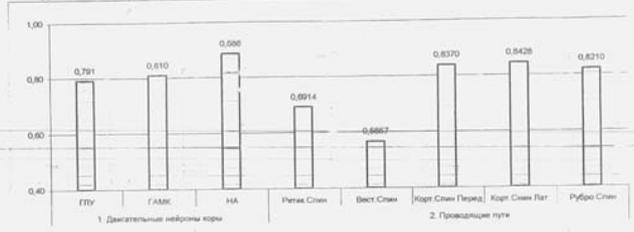
Клинико-генеалогический анализ родословной

Сердечнососудистая патология

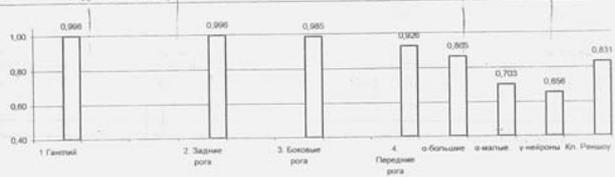
Особенности фенотипа

Проявления соединительнотканной дисплазии и микроангиопатии

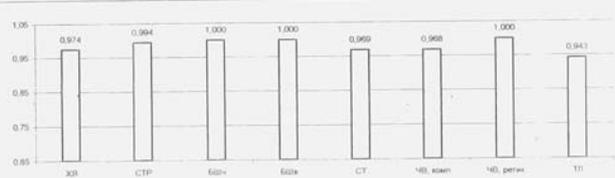
1. Динамические нейроны моторной коры и вискозимые вентромедиальные и дорсолатеральные пути



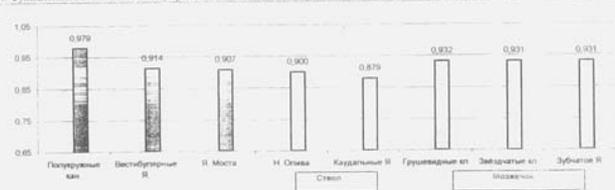
2. Динамические и чувствительные нейроны спинного мозга (приведено к 1)



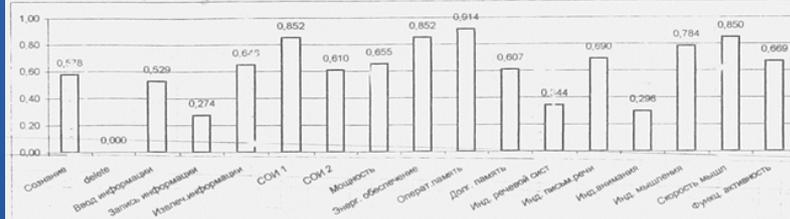
3. Функциональная активность ядер экстрапирамидной системы (приведено к 1)



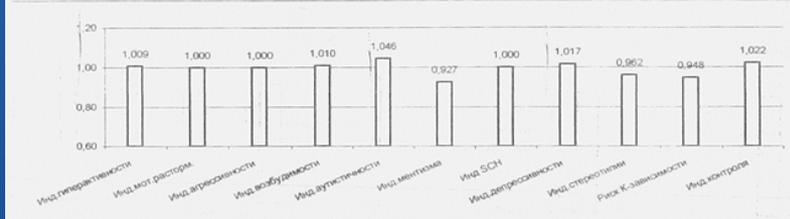
4. Функциональная активность ядер среднего мозга, ствола и нейронной коры и ядер мозжечка (приведено к 1)



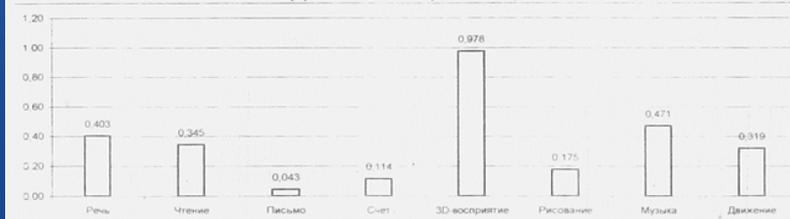
1. Нейродинамические параметры информационных и мыслительных процессов



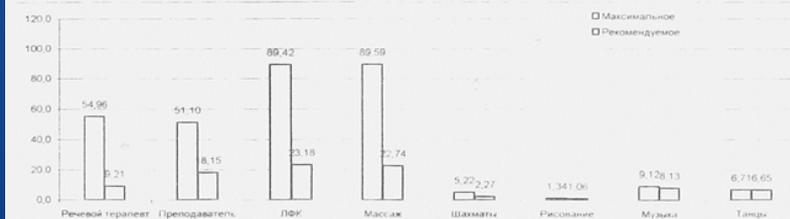
2. Нейродинамические параметры (индексы) сформированности системы поведения



3. Базовые способности в поле информационно-интегальс гвалного восприятия



4. Максимальное и рекомендуемое (продуктивное) время занятий со специалистами (в мин.)



Заключение: диффузные дистрофические изменения белого вещества и перивентрикулярных тканей в теменных отделах, компенсированная смешанная гидроцефалия.

Синдром сниженной активности нейронов коры больших полушарий с нарушением динамики прохождения информационных процессов и нейромедиаторного обеспечения деятельности мозга.

Мозжечковая дисфункция (нейрохимическая база нарушения контроля статического тонуса мышц).

Экстрапирамидная дисфункция (нейрохимическая база периферической мышечной дистонии).

Бульбарная недостаточность (IX, XI, XII ч.н.) – структурная база дисфагии и дизартрии.

Признаки нестабильности м.п.д. С2-С3, С3-С4, С4-С5.

Функциональная недостаточность вестибулоспинальных и ретикулоспинальных трактов (нейродинамическая база нарушения активности α -малых и γ -двигательных нейронов передних рогов спинного мозга).

Функциональная недостаточность двигательных нейронов передних рогов спинного мозга на уровне шейных сегментов с недостаточной активацией α -малых и γ -двигательных нейронов (нейродинамическая база гипотонии аксиальных мышц и проксимальных мышц верхних и нижних конечностей).

Периферическая аксонопатия.

Для лечащего врача приводятся рекомендации по терапии по результатам компьютерного моделирования полного факторного эксперимента из база 2053 препаратов.

С целью уточнения причины мышечной гипотонии рекомендовано дообследование у эндокринолога (для исключения гиподисфункции щитовидной железы) и генетика (молекулярно-цитогенетическое исследование с целью исключения генетической патологии).

ВЫВОДЫ:

1. Метаболические нарушения являются значимой причиной развития аутичного спектра поведения;
2. Заподозрить метаболические нарушения можно уже в периоде новорожденности;
3. Ранняя диагностика и своевременно начатая терапия даёт возможность либо предупредить развитие тяжёлого заболевания, либо значительно улучшить качество жизни больного и прогноз;
4. План обследования и лечения каждого пациента должен быть строго индивидуальным и основываться на постоянном контроле метаболического профиля. **Ни одно из лекарственных средств или диет не может быть единым для всех!**



Спасибо за
ВНИМАНИЕ