https://doi.org/10.29296/24999490-2026-02
ISSN 1728-2918
eISSN 2499-9490

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ МЕДИЦИНА

2026
Т.24 №2
MOLEKULYARNAYA MEDITSINA



www.molmedjournal.ru
www.rusvrach.ru

https://doi.org/10.29296/24999490-2026-02

ISSN 1728-2918
eISSN 2499-9490

МОЛЕКУЛЯРНАЯ МЕДИЦИНА (Molekulyarnaya Meditsina)
Научно-практический журнал

Основан в 2003 г.
Выходит 6 раз в год

СОДЕРЖАНИЕ

Том 24, №2, 2026

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тухватуллин А.В., Кузьмина У.Ш., Бахтиярова К.З., Вахитова Ю.В.
Участие AMPA-рецепторов глутамата в регуляции адгезии Т-лимфоцитов при рассеянном склерозе . . . 3

Ларионов Г.В., Александренкова А.Н., Генералов В.О., Клюшник Т.П., Ободзинская Т.Е., Мамедов Л.А., Морозов С.Г.
Токсические метаболиты ароматических аминокислот при расстройствах аутистического спектра 10

Демяшкин Г.А., Шалатонин М.П., Юферов Д.Ю., Ростовская В.В., Цомартова Д.А., Шидловский Ю.В., Бобров А.И., Парфенова А.И., Карев В.Е., Знаменщикова К.С.
Особенности эндоскопической и морфологической картины слизистой оболочки пищевода при эозинофильном эзофагите у детей. 18

Лямина С.В., Калиш С.В., Кожевникова Е.О., Слепов Ю.К., Лямина Н.П., Новикова С.Е., Згода В.Г.
Протеомное перепрограммирование сенесцентных мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани: роль в модуляции фенотипа макрофагов и формировании инфламейджинга при ожирении. 31

Павлюченко И.И., Клименко Я.В., Голанцев А.С., Коков Е.А., Соломко А.А.
Особенности сдвигов показателей иммуно-, антиоксидантного статуса у жителей Краснодарского края, страдающих поллинозом 39

Кожевников Д.Н., Кушелев А.Ю.
Использование кольцегранных моделей аминокислот для моделирования структуры белков 47

Кайгородова Е.В., Ковалёв О.И., Грищенко М.Ю., Тулендинов Э.Р.
Сравнительный анализ экспрессии Hsp27 и Hsp90 в опухолевых клетках карциномы яичников высокой и низкой степени злокачественности 52

ОБЗОР

Мартусевич А.К., Тужилкин А.Н., Чернышева А.Д., Попов А.В.
Трансаминазы аминокислот с разветвленной цепью: структура, молекулярно-генетические аспекты, функциональная и патогенетическая роль. 57

Потупчик Т.В., Аликин Ю.С., Генералов С.В., Ермолаев В.В., Кудлай Д.А., Ксанаева Д.А., Банарь Л.С., Махова А.А.
Дрожжевые РНК как источник иммуномодулирующих нуклеотидов: от биохимии до клинического применения 65

Асельдерова А.И., Магарамов А.М., Гусейнов А.Г., Юзбеков Г-Д.Э., Мерзленко Д.Д., Юсупова Э.А., Мусаева П.Р.
Оптимизация обнаружения ctDNA и cfDNA: современные биоинформатические подходы к повышению точности молекулярной диагностики опухолей. 75

Куценко В.П., Носов А.В., Ушал И.Э., Селиверстов П.В., Папина Е.И., Чопалаева А.Г., Нуритдинова А.Ф., Исупов И.И.
Цифровой двойник раннего иммунометаболического ответа после укуса клеща. LC-MS/MS-профилирование липидных медиаторов и кинуренинового пути в QSP-модели системного воспаления 84

Селиверстов П.В., Саликова С.П., Федорец В.Н., Куценко В.П., Шевякова А.А., Самарский И.А., Левицкий Н.М., Ахмад К.А.
Возможности телемедицинских технологий для обеспечения персонифицированного подхода в кардиологии посредством использования носимых устройств. 95

Журнал представлен в международной реферативной базе Chemical Abstracts.
Входит в состав базы Russian Science Citation Index (RSCI) на платформе Web of Science.
Включен в перечень ВАК: 1.5.1. Радиобиология (медицинские науки), 1.5.2. Биофизика (медицинские науки), 1.5.3. Молекулярная биология (химические науки), 1.5.4. Биохимия (медицинские науки), 1.5.4. Биохимия (химические науки), 1.5.5. Физиология человека и животных (медицинские науки), 1.5.6. Биотехнология (химические науки), 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки), 1.5.24. Нейробиология (медицинские науки), 3.3.2. Патологическая анатомия (биологические науки), 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки), 3.3.3. Патологическая физиология (биологические науки), 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки), 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (биологические науки), 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки) 1.1.10. Биомеханика и биоинженерия (биологические науки), 1.5.7. Генетика (химические науки), 3.2.7. Аллергология и иммунология (медицинские науки)
Журнал включен в Российский индекс научного цитирования.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации **ПИ №ФС77-50064** от **04.06.12**
Редакция не имеет возможности возвращать рукописи
За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет

Выпускающий редактор **Е.А. Козловская**
Корректор **Л.В. Чучвера**
Верстка **Р.Р. Саргсян**

Выход в свет 15.04.2026
Формат 60×90/8
Цена свободная

Отпечатано в ИП «Кубатина Татьяна Александровна», 127550, Москва, Дмитровское ш., д. 39,корп. 1

Адрес редакции и издателя:
117449, Москва,
ул. Большая Черемушкинская, д. 2, корп. 4
E-mail: molmed@rusvrach.ru
E-mail: verstka@rusvrach.ru
Отдел подписки: 8-499-959-63-18
Web-site: www.molmedjournal.ru
www.rusvrach.ru

Подписной индекс по каталогу «Подписные Издания» П7982

Учредитель и издатель Издательский дом «Русский врач»
Генеральный директор В.А. Ляпичев

Главный редактор
Д.А. Кудлай
д.м.н., чл-корр. РАН, Москва, Россия

Ответственный секретарь
Г.А. Пузырева
кандидат биологических наук, Москва, Россия

Редколлегия журнала

О.Ю. Зольникова д.м.н., Москва, Россия
К.В. Анохин академик РАН, Москва, Россия
А.В. Васильев чл.-корр. РАН, Москва, Россия
О.А. Голубничая профессор, Бонн, Германия
А.В. Караулов академик РАН, Москва, Россия
И.М. Кветной д.м.н., профессор, С.-Петербург, Россия
В.И. Киселев чл.-корр. РАН, Москва, Россия
Л.С. Коков академик РАН, Москва, Россия
Н.Е. Кушлинский академик РАН, Москва, Россия
С.В. Нетесов академик РАН, Новосибирск, Россия
Е.М. Пальцева д.м.н., профессор РАН Москва, Россия
В.О. Полякова д.б.н., профессор РАН, С.-Петербург, Россия
В.О. Попов академик РАН, Москва, Россия
Д.Ф. Свааб профессор, Амстердам, Нидерланды
Д.А. Сычев академик РАН, Москва, Россия
Ж.-П. Тиммерманс профессор, Антверпен, Бельгия
А.А. Тотолян академик РАН, С.-Петербург, Россия

Редакционный совет

А.И. Арчаков академик РАН, Москва, Россия
В.В. Бенберин д.м.н., профессор, Астана, Казахстан
В.А. Быков академик РАН, Москва, Россия
А.Д. Дурнев академик РАН, Москва, Россия
А.Н. Коновалов академик РАН, Москва, Россия
В.А. Ткачук академик РАН, Москва, Россия

https://doi.org/10.29296/24999490-2026-02

ISSN 1728-2918
eISSN 2499-9490

MOLECULAR MEDICINE
Scientific journal

Founded in 2003 year
Published 6 times a year

CONTENT

Volume 24, №2, 2026

ORIGINAL INVESTIGTIONS

Tukhvatullin A.V., Kuzmina U.S., Bakhtiyarova K.Z., Vakhitova Yu.V.
The involvement of glutamate AMPA receptors in the regulation of T-cell adhesion in multiple sclerosis 3

Larionov G.V., Aleksandrenkova A.N., Generalov V.O., Klyushnik T.P., Obodzinskaya T.E., Mamedov L.A., Morozov S.G.
Toxic metabolites of aromatic amino acids in autism spectrum disorders. 10

Demyashkin G.A., Shalatonin M.P., Yuferov D.Yu., Rostovskaya V.V., Tsomartova D.A., Shidlovskiy Y.V., Bobrov A.I., Parfenova A.I., Karev V.E., Znamenshchikova K.S.
Features of the endoscopic and morphological patterns of the esophageal mucosa in eosinophilic esophagitis in children of different age groups 18

Lyamina S.V., Kalish S.V., Kozhevnikova E.O., Slepov Yu.K., Lyamina N.P., Novikova S.E., Zgoda V.G.
Proteomic reprogramming of senescent mesenchymal stromal cells of adipose tissue: a role in the modulation of macrophage phenotype and the formation of inflammageing in obesity 31

Pavlyuchenko I.I., Klimenko Y.V., Golantsev A.S., Kokov E.A., Solomko A.A.
Features of shifts in the indicators of immune-antioxidant status in residents of the Krasnodar territory suffering from pollinosis 39

Kozhevnikov D.N., Kushelev A.Yu.
Application of Ring-Polyhedral Models of Amino Acids for Protein Structure Modeling 47

Kaigorodova E.V., Kovalev O.I., Grishchenko M.Y., Tulendinov E.R.
Comparative analysis of Hsp27 and Hsp90 expression in high- and low-grade ovarian carcinoma cells 52

REVIEW

Martusevich A.K., Tuzhilkin A.N., Chernysheva A.D., Popov A.V.
Branched chain amino acid transaminases: structure, molecular and genetic aspects, functional and pathogenetic role. 57

Potupchik T.V., Alikin Yu.S., Generalov S.V., Ermolaev V.V., Kudlay D.A., Ksanaeva J.A., Banar L.S., Makhova A.A.
Yeast RNA as a Source of Immunomodulatory Nucleotides: From Biochemistry to Clinical Application 65

Aselderova A.I., Magaramov A.M., Huseynov A.G., Yuzbekov G.D.E., Merzlenko D.D., Yusupova E.A., Musaeva P.R.
Optimization of ctDNA and cfDNA: detection modern bioinformatic approaches to improve the accuracy of molecular diagnostics of tumors 75

Kutsenko V.P., Nosov A.V., Ushal I.E., Seliverstov P.V., Papina E.I., Chopalaeva A.G., Nuritdinova A.F., Isupov I.I.
Digital twin of early immunometabolic response after tick bite. LC-MS/MS profiling of lipid mediators and the kynurenine pathway in a QSP model of systemic inflammation 84

Seliverstov P.V., Salikova S.P., Fedorets V.N., Kutsenko V.P., Shevyakov A.A., Samarskiy I.A., Levitskiy N.M., Akhmad K.A.
The possibilities of telemedicine technologies to provide a personalized approach in cardiology through the use of wearable devices 95

Presented in the International Database Chemical Abstracts.
It is included in the database of the Russian Science Citation Index (RSCI) on the platform of Web of Science.
Included in the list of VAK journals: 1.5.1. Radiobiology (medical sciences), 1.5.2. Biophysics (medical sciences), 1.5.3. Molecular biology (chemical sciences), 1.5.4. Biochemistry (medical sciences), 1.5.4. Biochemistry (chemical sciences), 1.5.5. Human and animal physiology (medical sciences), 1.5.6. Biotechnology (chemical sciences), 1.5.22. Cell biology (medical sciences), 1.5.24. Neurobiology (medical sciences), 3.3.2. Pathoanatomy (biological sciences), 3.3.2. Pathoanatomy (medical sciences), 3.3.3. Pathophysiology (biological sciences), 3.3.3. Pathophysiology (medical sciences), 3.3.6. Pharmacology, clinical pharmacology (biological sciences), 3.3.6. Pharmacology, clinical pharmacology (medical sciences), 3.3.8. Clinical laboratory diagnostics (biological sciences), 3.3.8. Clinical laboratory diagnostics (medical sciences) 1.1.10. Biomechanics and bioengineering (biological sciences), 1.5.7. Genetics (chemical sciences), 3.2.7. Allergology and immunology (medical sciences)
The journal is included in the Russian Science Citation Index.

The journal was registered by the Press Committee of the Russian Federation under №ФС77-50064 on June 04, 2012.
Reproduction of materials elsewhere or duplication of the materials published in the journal, in whole or in part, is not permitted without the written consent of the Russkiy Vrach (Russian Physician) Publishing House.
The editors have no opportunityof returning manuscripts. The editors provide no warrantyas to the contents of advertisements

Production editor E.A. Kozlovskaya
Proof-reader L.V. Chuchvera
Maker-up R.R. Sargsyan

Signed for publication 15.04.2026
Format 60×90/8

Printed in the IE
«Kubatina Tatiana Aleksandrovna»:
39, Dmitrovskoe Sh., Build. 1, Moscow, 127550

Address of the editorial office and publisher
2, Bolshaya Cheremushkinskaya St., building 4,
Moscow, 109559

E-mail: molmed@rusvrach.ru
E-mail: verstka@rusvrach.ru
Subscription department: 8-499-959-63-18
Web-site: www.molmedjournal.ru
www.rusvrach.ru

«Podpisniye Izdaniya» catalogue subscription index П7982

Publishing House «Russkiy Vrach»
General Director V.A. Lyapichev

Editor-in-Chief
D.A. Kudlay
PhD, MD. Sci., Corr. Memb. of RAS,
Moscow, Russia

Executive Secretary
G.A. Puzyreva
PhD in Biology,
Moscow, Russia

Editorial board

Oksana Yu. Zolnikova	PhD, MD.Sci., Moscow, Russia
Konstantin V. Anokhin	PhD, MD, Acad. RAS, Moscow, Russia
Andrei V. Vasilev	PhD, D.Sci. (Biol), Corr. Memb. of RAS, Moscow, Russia
Olga A. Golubnitschaja	PhD, MD, Prof., Bonn, Germany
Alexandr V. Karaulov	PhD, MD.Sci., Acad. RAS, Moscow, Russia
Igor M. Kvetnoy	PhD, MD, Prof., Saint-Petersburg, Russia
Vsevolod I. Kiselev	PhD, D.Sci. (Biol), Corr. Memb. of RAS, Moscow, Russia
Leonid S. Kokov	PhD, MD,Corr. Acad. RAS, Moscow, Russia
Nikolai E. Kushlinskii	PhD, MD, Acad. RAS, Moscow, Russia
Sergei V. Netesov	PhD, D.Sci. (Biol), Acad. RAS, Novosibirsk, Russia
Ekaterina M. Paltseva	PhD, MD, Prof RAS Moscow, Russia
Viktoriya O. Polyakova	PhD, D.Sci. (Biol), Prof. RAS, Saint-Petersburg, Russia
Vladimir O. Popov	PhD, D.Sci. (Biol), Acad. RAS, Moscow, Russia
Dmitrii A. Sychev	PhD, D.Sci. (Biol), Acad. RAS, Moscow, Russia
Dick F. Swaab	PhD, MD, Prof., Amsterdam, the Netherlands
Jean-Pierre Timmermans	PhD, Prof., Antwerpen, Belgium
Areg A. Totolyan	PhD, D.Sci.(Med), Acad. RAS, Saint-Petersburg, Russia

Editorial committee

Alexander I. Archakov	PhD, D.Sci. (Biol), Acad. RAS, Moscow, Russia
Vladimir V. Benberin	PhD, D.Sci. (Med), Prof., Astana, Kazakhstan
Valerii A. Bykov	PhD, D.Sci. (Biol), Acad. RAS, Moscow, Russia
Andrei D. Durnev	PhD, D.Sci. (Biol), Acad. RAS, Moscow, Russia
Alexander N. Konovalov	PhD, D.Sci. (Med), Acad. RAS, Moscow, Russia
Vsevolod A. Tkachuk	PhD, D.Sci. (Biol), Acad. RAS, Moscow, Russia

© **Коллектив авторов**, 2026
https://doi.org/10.29296/24999490-2026-02-02
https://elibrary.ru/omejkj

Токсические метаболиты ароматических аминокислот при расстройствах аутистического спектра

Г.В. Ларионов[1], А.Н. Александренкова[1, 2], В.О. Генералов[1], Т.П. Клюшник[1], Т.Е. Ободзинская[1], Л.А. Мамедов[1], С.Г. Морозов[2]

[1]Клиника «ПланетаМед» ООО «Медлайн», Российская Федерация, 117105, Москва, Варшавское ш., д. 13, стр. 2; [2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Российская Федерация, 125315, Москва, Балтийская ул., д. 8

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ларионов Геннадий Владимирович *– врач-биохимик, научный сотрудник научного отдела клиники «ПланетаМед» ООО «Медлайн». Тел.: +7 (961) 394-63-31. E-mail: gena13666@gmail.com. ORCID: 0009-0006-8893-6402*

Александренкова Ангелина Николаевна *– младший научный сотрудник лаборатории общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; врач-биохимик клиники «ПланетаМед» ООО «Медлайн». Тел.: +7 (995) 429-23-77. E-mail: a.aleksandrenkova@bk.ru. ORCID: 0000-0003-4238-5634*

Генералов Василий Олегович *– руководитель клиники «ПланетаМед» ООО «Медлайн». Доктор медицинских наук, профессор. Тел.: +7 (925) 507-31-67. E-mail: planetamed@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7328-5698*

Клюшник Татьяна Павловна *– руководитель научного отдела клиники «ПланетаМед» ООО «Медлайн». Доктор медицинских наук, профессор. Тел.: +7 (916) 119-73-78. E-mail: klushnik2004@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5148-3864*

Ободзинская Татьяна Евгеньевна *– врач-психиатр, психотерапевт, заведующая отделением митохондриальной медицины клиники «ПланетаМед» ООО «Медлайн». Тел.: +7 (985) 000-20-16. E-mail: dr.obodzinskaya@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3371-7537*

Мамедов Латиф Акифович *– врач клиники «ПланетаМед» ООО «Медлайн». Тел.: +7 (901) 536-07-17. E-mail: veeg.russia@gmail.com. ORCID: 0009-0006-0050-3945*

Морозов Сергей Георгиевич *– директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН. Тел.: +7 (916) 682-31-84 E-mail: biopharm@list.ru. ORCID: 0000-0001-5822-5729*

Цель *исследования – изучение роли токсичных метаболитов ароматических аминокислот (фенилаланина, тирозина и триптофана) в патогенезе расстройств аутистического спектра (РАС) и их связь с дисбактериозом кишечника.*

Материал и методы. *В исследование были включены результаты лабораторного анализа мочи 50 детей с подтвержденным диагнозом РАС средней и тяжелой степени (средний возраст – 7±4 года, 40 мальчиков и 10 девочек) и 29 условно здоровых детей группы сравнения. Определение органических кислот проводили с помощью газовой хроматографии с масс-спектрометрической детекцией (ГХ-МС). Проанализированные метаболиты включали: 3-фенилмолочную кислоту, парагидроксифенилпировиноградную кислоту, парагидроксифенилмолочную кислоту, гомогентизиновую кислоту, кинуреновую кислоту, ксантуреновую кислоту, пиколиновую кислоту, хинолиновую кислоту и 3-индолуксусную кислоту. Статистический анализ включал дискриминантный и ROC-анализ.*

Результаты. *У 16–52% детей с РАС уровни метаболитов ароматических аминокислот превышали контрольные интервалы, по сравнению с 6–41% в группе сравнения. Чаще всего повышались уровни парагидроксифенилпировиноградной кислоты (52% детей) и хинолиновой кислоты (44% детей). Статистический анализ выявил существенные различия между группами по большинству показателей. ROC-анализ продемонстрировал высокую диагностическую значимость комбинированной оценки метаболитов (AUC – 0,828). Были обнаружены значимые корреляции между метаболитами ароматических аминокислот и маркерами дисбактериоза кишечника.*

Заключение. *Исследование демонстрирует статистически значимое повышение уровня токсичных метаболитов ароматических аминокислот у детей с РАС по сравнению с контрольной группой, что указывает на метаболический дисбаланс. Корреляции с маркерами дисбактериоза подчеркивают важность взаимодействия кишечника и головного мозга в развитии заболевания. Полученные результаты указывают на перспективность анализа органических кислот методом ГХ-МС для мониторинга метаболизма при РАС и разработки целенаправленных терапевтических стратегий.*

Ключевые слова: *расстройства аутистического спектра, ароматические аминокислоты, токсичные метаболиты, дисбактериоз кишечника, газовая хромато-масс-спектрометрия, биомаркеры*

TOXIC METABOLITES OF AROMATIC AMINO ACIDS IN AUTISM SPECTRUM DISORDERS

G.V. Larionov[1], A.N. Aleksandrenkova[1, 2], V.O. Generalov[1], T.P. Klyushnik[1], T.E. Obodzinskaya[1], L.A. Mamedov[1], S.G. Morozov[2]

[1]Planetamed Clinic Medline LLC, Varshavskoye Shosse, 13, Building 2, Moscow, 117105, Russian Federation;
[2]Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltiyskaya Street, 8, Moscow, 125315, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Larionov Gennady Vladimirovich *– medical biochemist, researcher at the scientific department of the Planetamed Clinic Medline LLC. Tel.: +7 (961) 394-63-31. E-mail: gena13666@gmail.com. ORCID: 0009-0006-8893-6402*

Aleksandrenkova Angelina Nikolaevna *– Junior Researcher at the Laboratory of General and Perinatal Neuroimmunopathology, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology; Medical Biochemist at the Planetamed Clinic Medline LLC. Tel.: +7 (995) 429-23-77. E-mail: a.aleksandrenkova@bk.ru. ORCID: 0000-0003-4238-5634*

Generalov Vasily Olegovich *– neurologist, epileptologist, and head of the Planetamed Clinic Medline LLC. Doctor of Medical Sciences, Associate professor. Tel.: +7 (925) 507-31-67. E-mail: planetamed@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7328-5698*

Klushnik Tatyana Pavlovna *– Head of the Scientific Department at the Planetamed Clinic Medline LLC. Doctor of Medical Sciences, Associate professor. Tel.: +7 (916) 119-73-78. E-mail: klushnik2004@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5148-3864*

Obodzinskaya Tatyana Evgenievna *– Psychiatrist, Psychotherapist, Head of the Department of Mitochondrial Medicine at the Planetamed Clinic Medline LLC. Tel.: +7 (985) 000-20-16. E-mail: dr.obodzinskaya@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3371-7537*

Mamedov Latif Akifovich *– Neurologist-epileptologist of the Planetamed Clinic Medline LLC. Tel.: +7 (901) 536-07-17. E-mail: veeg.russia@gmail.com. ORCID: 0009-0006-0050-3945*

Morozov Sergey Georgievich *– Director of the Research Institute of General Pathology and Pathophysiology. Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor. Tel.: +7 (916) 682-31-84 E-mail: biopharm@list.ru. ORCID: 0000-0001-5822-5729*

Objective. *To investigate the role of toxic metabolites of aromatic amino acids (phenylalanine, tyrosine, and tryptophan) in autism spectrum disorders (ASD) pathogenesis and their relationship with intestinal dysbiosis.*

Material and methods. *The study included laboratory urine analysis results from 50 children with verified moderate-to-severe ASD diagnosis (mean age 7±4 years, 40 boys and 10 girls) and 29 conditionally healthy children. Organic acid determination was performed using gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). Analyzed metabolites included: 3-phenyllactic acid, para-hydroxyphenylpyruvic acid, para-hydroxyphenyllactic acid, homogentisic acid, kynurenic acid, xanthurenic acid, picolinic acid, quinolinic acid, and 3-indoleacetic acid. Statistical analysis included discriminant and ROC analysis.*

Results. *16–52% of ASD children showed aromatic amino acid metabolite levels exceeding reference intervals, compared to 6–41% in controls. Most frequent elevations were para-hydroxyphenylpyruvic acid (52% children) and quinolinic acid (44% children). Statistical analysis revealed significant between-group differences for most indicators. ROC-analysis demonstrated high diagnostic significance of combined metabolite assessment (AUC = 0,828). Significant correlations were found between aromatic amino acid metabolites and intestinal dysbiosis markers.*

Conclusion. *The study demonstrates statistically significant elevation of toxic aromatic amino acid metabolites in ASD children versus controls, indicating metabolic imbalance. Correlations with dysbiosis markers emphasize the gut-brain axis importance in disease development. Results suggest prospects for GC-MS organic acid analysis in ASD metabolic monitoring and developing targeted therapeutic strategies.*

Key words: *autism spectrum disorders, aromatic amino acids, toxic metabolites, intestinal dysbiosis, gas chromatography-mass spectrometry, biomarkers*

ВВЕДЕНИЕ

Расстройства аутистические спектра (РАС) относятся к общим расстройствам развития, которые по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10, F84) определяются как «группа расстройств, характеризующихся качественными нарушениями социального взаимодействия и коммуникативных процессов, а также специфическими, стереотипными интересами и действиями».

РАС – многофакторные заболевания, в патогенезе которых ведущая роль принадлежит хроническому нейровоспалению и тесно связанному с ним системному хроническому воспалению [1, 2]. Токсическая нагрузка (накопление вредных веществ в организме), вклад в которую вносят как экзогенные, так и эндогенные токсины, является одним из ключевых факторов активации и поддержания этих процессов.

Метаболиты ароматических аминокислот (ААК) фенилаланина и тирозина, к которым относятся такие органические кислоты как 3-фенилмолочная (ФМК, 3-ФМК), парагидроксифенилпировиноградная (ПГФПВК), парагидроксифенилмолочная (ПГФЛ), парагидроксифенилпропионовая и парагидроксифенилуксусная, гомогентизиновая (ГГ), а также фенольные соединения – р-крезол и 4-этилфенол могут оказывать токсическое действие на мозг. Так, известно, что такие генетически обусловленные энзимопатии, как фенилкетонурия и тирозинемии, связаны с повышенным количеством этих метаболитов и часто сопровождаются нейрокогнитивными нарушениями и поведенческими девиациями [3, 4]. Без лечения, связанного с соблюдением диеты, ограничивающей продукты, содержащие фенилаланин и тирозин, а также без приема специальных добавок эти заболевания могут приводить к умственной отсталости и другим психическим нарушениям [5].

Вклад указанных выше токсических органических кислот в патогенез РАС в настоящее время также является предметом исследования, поскольку выявлена взаимосвязь между воспалительными процессами и метаболизмом фенилаланина и тирозина. В качестве центрального звена этой связи рассматривается тетрагидробиоптерин (BH4) – ключевой кофактор фенилаланингидроксилазы и тирозингидроксилазы. При воспалительных состояниях биодоступность BH4 для этих ферментов снижается, что способствует сдвигам в метаболизме фенилаланина и тирозина на альтернативный путь, приводящий к образованию токсичных метаболитов [6, 7].

Воспалительный процесс также определяет метаболический сдвиг другой ароматической аминокислоты – триптофана, с серотонинового на кинуреновый путь, с образованием таких токсических органических кислот как кинуреновая (Кина), ксантуреновая (Ксан), пиколиновая (Пика), хинолиновая (Хина).

Тетрагидробиоптериновая кофакторная система также значима для метаболизма триптофана [7, 12].

Эти метаболические сдвиги рассматриваются не только в качестве биомаркеров воспалительного процесса, но также могут способствовать поддержанию и усилению воспалительной реакции, создавая порочный круг патологических изменений.

Накопление токсических метаболитов фенилаланина, тирозина и триптофана при РАС может быть связано также с ферментацией ААК рядом бактерий кишечника, в первую очередь бактерий из рода *Clostridioides*, количество которых значительно возрастает при дисбактериозе кишечника при разных нозологиях, включая РАС [8].

При этом в индольном пути образуются также другие токсические метаболиты триптофана, включая 3-индолуксусную кислоту (3ИА, 3-индолацетат).

Исследования, посвященные конкретным метаболитам бактериальной ферментации ААК, немногочисленны. Кроме того, в настоящее время нет единого мнения о составе микробиоты, характерной для РАС, однако повышенное или пониженное количество некоторых видов бактерий у пациентов с РАС выявляется достаточно часто по сравнению с нормотипичными детьми, что свидетельствует о связи между микробиотой кишечника, мозгом и поведением при РАС [9, 10]. Это положение подтверждается также различными моделями РАС на животных, в которых выявляются не только поведенческие отклонения, но и часто кишечные и микробные изменения, схожие с пациентами с РАС [11]. Повышение уровня токсических метаболитов ААК в результате дисбиоза кишечника может быть одним из звеньев цепи «кишечник-мозг», вовлеченной в патогенез РАС.

Вопрос о проникновени метаболитов ААК в мозг в настоящее время изучен недостаточно. Однако ряд исследований свидетельствует о существовании транспортера ароматических аминокислот LAT1 (Large Neutral Amino Acid Transporter 1), кроме того, необходимо принимать во внимание увеличенную проницаемость гематоэнцефалического барьера у пациентов с РАС вследствие хронического воспалительного процесса [13, 14].

Органические кислоты, являющиеся метаболитами ААК, оказывают многогранное воздействие на мозг по различным механизмам: нарушение синтеза дофамина [15] и серотонина [16], окислительный стресс [17–19], влияние на ферменты миелинизации [20], конкуренция за транспорт аминокислот [21] и др., что является потенциальным патологическим звеном в формировании нейрональной недостаточности и гибели клеток, клиническим отражением которой являются когнитивные нарушения, неврологическая симптоматика и поведенческие отклонения [22]. Ряд экспериментальных исследований служат подтверждением этих данных [23–25].

Степень воздействия органических кислот на мозг зависит от различных факторов, включая концентрацию кислот, продолжительность воздействия и генетическую предиспозицию.

В настоящее время данные об уровне токсических органических кислот-метаболитов ААК у пациентов с РАС немногочисленны [26, 27]. Вместе с тем существует доступный метод оценки их уровня в моче с использованием высокочувствительного аналитического метода газовой хроматографии с масс-спектрометрической детекцией (ГХ/МС), который широко применяется в клинических и исследовательских лабораториях для скрининга наследственных нарушений обмена веществ, таких как органические ацидурии, а также вторичных метаболических нарушений.

В настоящем исследовании этот метод был применен для оценки уровня токсических метаболитов ААК в моче пациентов с РАС с целью исследования вопроса о роли этих метаболитов в патогенезе РАС и их возможной взаимосвязи с нарушениями дисбиоза кишечника.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены результаты лабораторного анализа мочи 50 детей (7±4 года, 40 мальчиков и 10 девочек) с верифицированным диагнозом РАС средней и тяжелой степени тяжести (средний балл по шкале CARS – 42,25), содержащиеся в базе клинико-лабораторных данных клиники сложного диагноза «ПланетаМед». Диагноз «расстройство аутистического спектра» (F84), установленный врачом-психиатром, соответствовал критериям, принятым в отечественной детской психиатрии [28]. Результаты анализов по группе РАС сравнивались с соответствующими данными 29 условно здоровых детей с нормотипичным развитием, сопоставимых по возрасту и полу, предоставленных лабораторией.

Определение органических кислот в моче у детей с РАС и контрольной группы проводилось методом ГХ-МС, (лаборатория «Хромолаб»). Значения показателей метаболитов ААК группы детей с РАС и контрольной группы сопоставлялись с референсными интервалами, предоставленными лабораторией.

Статистический анализ проводился с использованием программ Statistica, OriginLab Pro. Он включал оценку нормальности распределения данных с использованием критерия Шапиро–Уилка (среди метаболитов ААК не наблюдалось параметрически распределенных показателей). Определялась доля пациентов в исследуемых группах с концентрациями метаболитов фенилаланина, тирозина и триптофана, выходящими за пределы референсных интервалов. Проводилась оценка уровней метаболитов ароматических аминокислот (ААК): 3-ФМК, ПГФПВК, ПГФЛ, ГГ, Кина, Ксан, Хина, Пика, 3-ИА с вычислением медианы и межквартильного размаха (Q1–Q3). Выполнен дискриминантный анализ для получения нестандартизированных канонических значений, интегрирующих показатели метаболитов ААК (3-ФМК, ПГФЛ, ПГФПВК, ГГ, Кина, Ксан, Пика, Хина, 3-ИА) в единое числовое значение для каждого пациента. Для оценки статистической значимости различий между группами применялся тест Манна–Уитни с расчетом дельты Клиффа для качественной и количественной статистической значимости различий значений показателей и их нестандартизированных канонических значений в двух исследуемых группах. Проведен ROC-анализ значений метаболитов ААК и их нестандартизированных канонических значений. Также выполнен корреляционный анализ между метаболитами ААК и метаболитами-маркерами дисбиоза, входящими в панель органических кислот методом ГХ/МС: трикарбаллиловая, кофейная, винная, лимонно-яблочная кислоты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа лабораторных данных показано, что у 16–52% (в зависимости от анализируемого метаболита) детей с РАС наблюдались уровни метаболитов ААК в моче, выходящие за пределы референсных интервалов, при этом практически для всех метаболитов (за исключением Кина и ГГ) наблюдалось превышение концентрации. В контрольной группе соответствующий показатель составил 6–41%.

На рис. 1 представлены данные о проценте детей группы с РАС, у которых показатели анализируемых

метаболитов выходят за пределы референсных значений. Наиболее часто наблюдалось превышение уровня ПГФПВК – у 52% детей. Концентрация ПГФЛ, являющегося конечным метаболитом альтернативного побочного пути обмена тирозина, превышала референсные интервалы у 38% обследованных, а уровень ГГ – у 28%. Среди метаболитов триптофана наибольшее количество пациентов имело показатели Хина и Кина, выходящие за пределы референсных интервалов – по 44% для каждой из этих кислот. Такие результаты указывают на дисбаланс метаболизма ароматических аминокислот как минимум у 50% детей с РАС.

Статистическая оценка уровня метаболитов ароматических аминокислот выявила достоверные отличия группы пациентов от контрольной группы для большинства показателей (как по тесту Манна–Уитни, так и по количественной степени различия – дельта Клиффа). Наибольшие различия метаболитов фенилаланина и тирозина с умеренным эффектом между пациентами с РАС и контрольной группой показаны для ПГФЛ, ПГФПВК, ФМК, а для ГГ – отличия с малым эффектом (табл. 1). Статистический анализ уровня метаболитов триптофана показал достоверные отличия от контрольной группы для Хина и Пика с умеренным эффектом, а для Ксан – с малым эффектом. В целом приведенные результаты свидетельствуют о статистически значимой более высокой интоксикационной нагрузке, связанной с метаболитами ароматических аминокислот у детей с РАС (отрицательные значения дельты Клиффа свидетельствуют о повышенных значениях в этой группе детей) по сравнению с контрольной группой. Данные свидетельствуют о более высоких концентрациях ПГФЛ, ПГФПВК, ФМК, ГГ, Хина, Пика и Ксан в группе пациентов.

Для оценки прогностической значимости метаболических показателей для развития РАС был проведен дискриминантный анализ с целью получения нестандартизированных канонических значений. Эти значения необходимы для комплексной оценки общетоксической нагрузки, связанной с метаболитами ароматических аминокислот (ROC-анализ) при РАС. Была оценена также прогностическая значимость каждого из показателей.

Полученная дискриминантная функция, параметры которой приведены в табл. 2, показала высокую статистическую значимость, что подтверждает существенные различия между группами (табл. 2). Параметры, приведенные в табл. 2, свидетельствуют о том, что наибольший вклад в дискриминантную функцию и соответственно токсический эф-

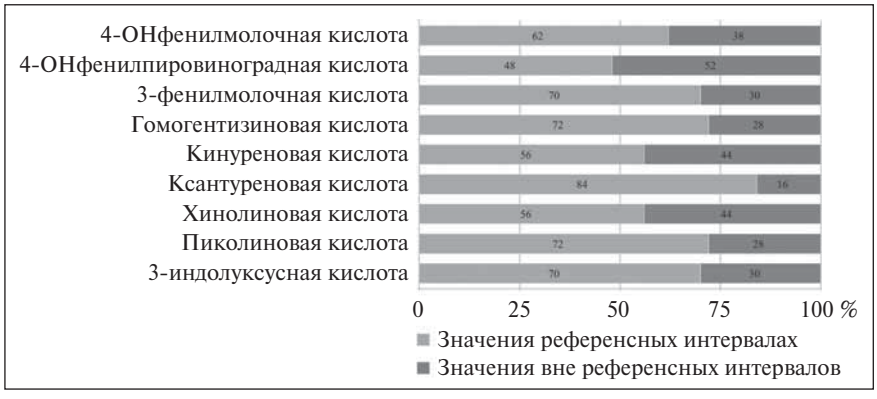


Рис. 1. *Процентное соотношение детей с РАС по метаболитам ААК*
Fig. 1. *Percentage of children with ASD by AAA metabolites*

Таблица 1

Содержание метаболитов ААК в исследуемой и контрольной группах

Table 1

The content of AAA metabolites in the study and control groups

Показатель, ммоль/моль креатинина	Группа сравнения Me (Q1-Q2), n=29	Исследуемая группа Me (Q1-Q3), n=50	Референсные значения	p-уровень	d-Клиффа
Метаболиты фенилаланина и тирозина					
4-ОНфениллактат	0,793 (0,690–1,077)	0,567 (0,390–1,187)	<0,870	**0,047**	**-0,283**
4-ОНфенилпируват	2,715 (2,014–4,266)	5,166 (3,293–7,862)	0,425–5,513	**0,002**	**-0,439**
3-фениллактат	0,054 (0,025–0,066)	0,081 (0,035–0,271)	0,028–0,265	**0,037**	**-0,298**
Гомогентизат	0,576 (0,500–1,076)	0,547 (0,257–0,902)	0,054–4,170	0,170	**-0,197**
Метаболиты триптофана					
Кинуренат	1,253 (0,630–1,911)	1,316 (0,394–2,122)	1,032–4,487	0,582	-0,075
Ксантуренат	0,594 (0,263–0,926)	0,707 (0,275–1,407)	0,2082–2,2592	0,370	**-0,123**
Хинолинат	2,751 (2,439–3,069)	3,881 (2,278–5,564)	1,4805–5,056	**0,028**	**-0,298**
Пиколинат	0,830 (0,664–1,198)	1,368 (0,710–2,417)	0,390–2,543	**0,006**	**-0,369**
3-индолацетат	3,352 (2,191–4,537)	4,050 (1,435–6,725)	2,080–8,389	0,387	-0,119

Примечание. Полужирным выделен p-уровень <0,05 (тест Манна–Уитни); дельты Клиффа с малым эффектом и выше.
Note: Bold indicates a p-value <0.05 (Mann–Whitney test); Cliff deltas with a small effect and above

фект в патогенезе РАС на исследуемой группе пациентов оказывает ПГФПВК (p=0,023, $F_{исключ.}$=5,441>1,69). Недостоверные показатели метаболитов ААК, однако также вносящие вклад в дискриминантную функцию по результатам дискриминантного анализа, являются Кина, Хина, Пика, ГГ, так как для этих кислот $F_{исключ.}$>1,69.

В табл. 3 и на рис. 2–4 представлены результаты ROC-анализа для метаболитов ароматических аминокислот. Среди метаболитов фенилаланина и тирозина значение AUC для ПГФПВК составило 0,727 (95% ДИ [0,604; 0,850]) со статистической значимостью p=0,0007, что отражает наибольшую прогностическую значимость этого метаболита с умеренной специфичностью и чувствительностью; точка принятия решений (точка «Cut-off») – значение 3,7845 ммоль/моль креатинина, приближающееся к верхней границе лабораторных референсных интервалов в этой группе пациентов, что по-существу является критическим значением, разделяющим пациентов по токсической нагрузке ПГФПВК, то есть значения, превышающие данную концентрацию, свидетельствуют о токсическом эффекте показателя.

Таблица 2

Параметры дискриминантного анализа метаболитов ААК

Table 2

Parameters of discriminant analysis of AAA metabolites

Показатель	λ Уилкса	λ Частная	$F_{исключ.}$ (1,69)	p	Толер.	1-толер. (R-кв.)
Кинуренат	0,801	0,953	3,407	0,069	0,373	0,627
Ксантуренат	0,764	0,999	0,081	0,777	0,439	0,561
Хинолинат	0,783	0,975	1,773	0,187	0,802	0,198
Пиколинат	0,786	0,970	2,102	0,152	0,823	0,177
3-индолацетат	0,771	0,990	0,719	0,400	0,976	0,024
4-ОНфениллактат	0,766	0,996	0,264	0,609	0,458	0,542
4-ОНфенилпируват	**0,823**	**0,927**	**5,441**	**0,023**	**0,429**	**0,571**
3-фениллактат	0,769	0,992	0,548	0,462	0,840	0,160
Гомогентизат	0,783	0,974	1,832	0,180	0,948	0,052

Примечание. Полужирным шрифтом выделен метаболит, вносящий наибольший вклад в токсический процесс.
Note. The metabolite that makes the greatest contribution to the toxic process is shown in bold.

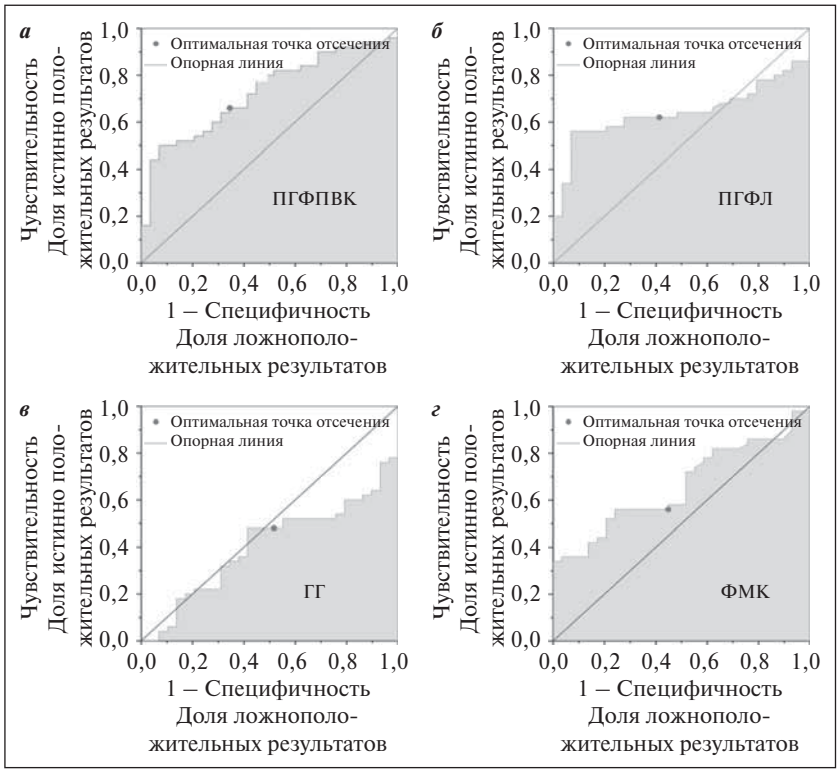


Рис. 2. *ROC-кривые метаболитов фенилаланина и тирозина: а – ROC-кривая значений ПГФПВК; б – ROC-кривая значений ПГФЛ; в – ROC-кривая значений ГГ; г – ROC-кривая значений ФМК*
Fig. 2. *ROC curves of phenylalanine and tyrosine metabolites: a – ROC is the curve of PHPP values; б – ROC is the curve of PHPL values; в – ROC is the curve of HG values; г – ROC is the curve of PL values*

Значение AUC для ПГФЛ (p=0,03) и ФМК (p=0,01) – 0,642 (95% ДИ [0,500; 0,790]) и 0,660 (95% ДИ [525; 0,794]) соответственно. Концентрация органических кислот, являющаяся точкой «Cut-off», составила 0,749 ммоль/моль креатинина для ПГФЛ и 0,06 ммоль/моль креатинина для ФМК.

Среди метаболитов триптофана наибольшие значения AUC характерны для Пика – 0,684 (95% ДИ [0,551; 0,818]), со статистической значимостью p=0,01 и Хина – 0,649 (95% ДИ [0,492; 0,806]), p=0,03. Концентрация метаболитов для принятия решений составила 2,867 и 1,042 ммоль/моль креатинина для Хина и Пика соответственно, т.е. превышение этих концентраций в моче пациентов свидетельствует о превышении токсической нагрузки.

Проведение ROC-анализа нестандартизированных канонических значений совокупности анализируемых метаболитов ААК показало значение AUC 0,828 (95% ДИ [0,727; 0,928]) и статистическую значимость p<0,0001, что превышает соответствующие параметры для отдельных метаболитов. Это отражает очень хорошую прогностическую способность совокупной токсической нагрузки, связанной с метаболитами ААК для развития РАС.

При проведении корреляционного анализа (табл. 4) были выявлены значимые корреляции между метаболитами фенилаланин-тирозинового профиля и триптофана, что указывает на связь между катаболическими путями

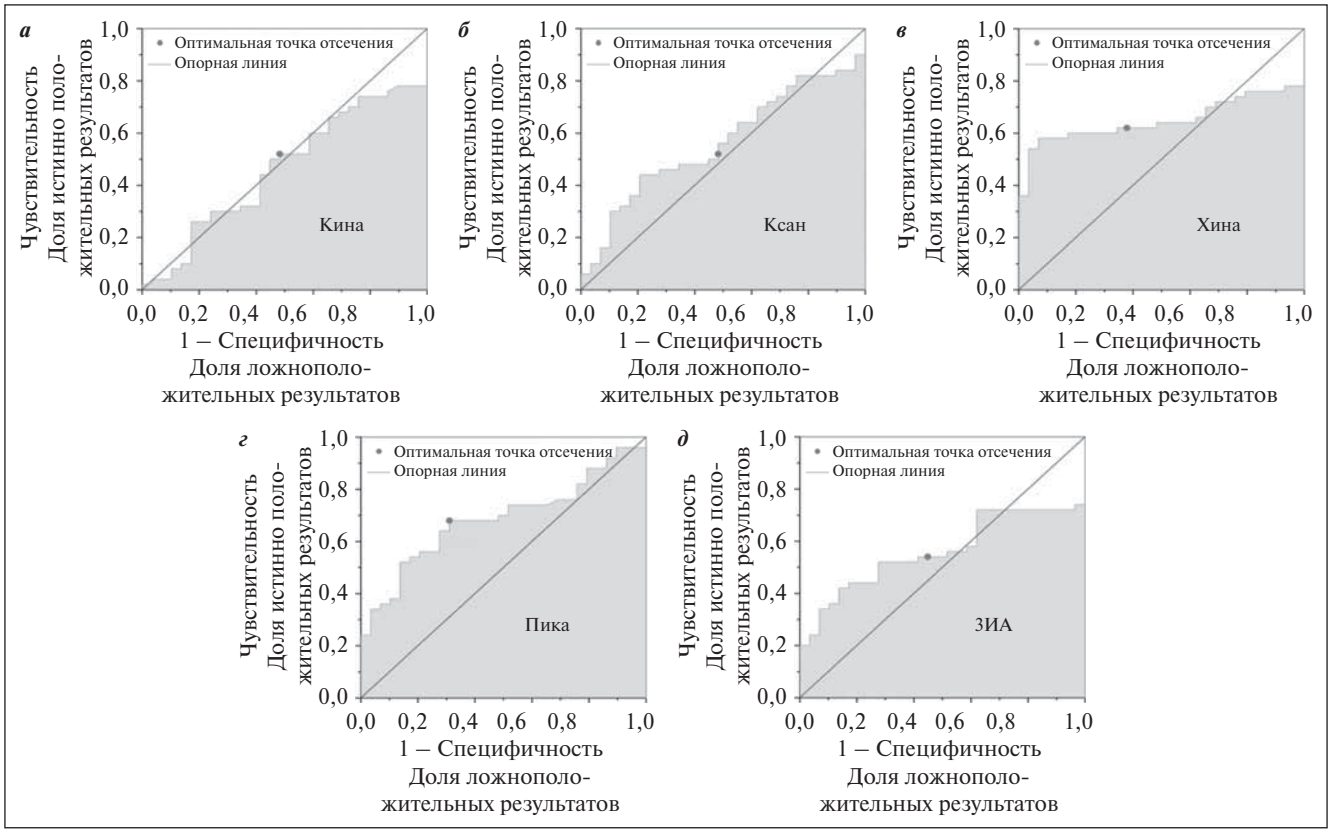


Рис. 3. *ROC-кривая метаболитов триптофана: а – ROC-кривая значений Кина; б – ROC-кривая значений Ксан; в – ROC-кривая значений Хина; г – ROC-кривая значений Пика; д – ROC-кривая значений ЗИА*

Fig. 3. *ROC is a curve of tryptophan metabolites. а – ROC is the curve of Kyna values; б – ROC is the curve of Xan values; в – ROC is the curve of Hina values; г – ROC is the curve of Pic values; д – ROC is the curve of 3IA values*

этих ароматических аминокислот. Это согласуется с данными литературы, свидетельствующими об общей кофакторной системе (тетрагидробиоптериновая кофакторная система) ферментов основных путей метаболизма ААК, эффективность [4] которой снижается при воспалительных процессах, что направляет метаболизм этих ААК по альтернативным (побочным) путям.

Для исследования возможных взаимосвязей между исследуемыми токсическими органическими кислотами и дисбиотическими нарушениями кишечника был проведен корреляционный анализ между метаболитами фенилаланин-тирозинового и триптофанового профиля с метаболитами-маркерами экзогенной интоксикации (дисбиоза), обусловленной дисбиотическим состоянием (см. табл. 4). Проведенный корреляционный анализ выявил ряд значимых корреляций, что подтверждает связь токсической нагрузки с дисбиотическими нарушениями кишечника.

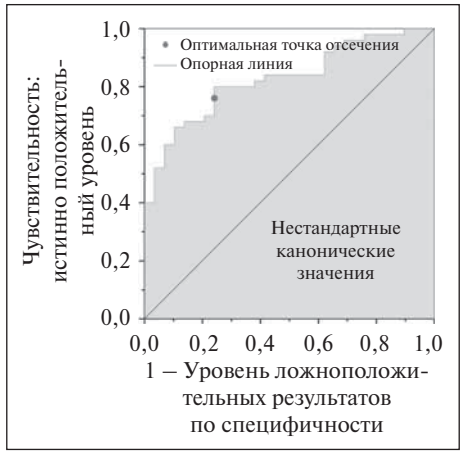


Рис. 4. *ROC-кривая нестандартизированных канонических значений метаболитов ААК*

Fig. 4. *ROC curve of non-standardized canonical values of AAA metabolites*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало, что 16–50% группы обследованных детей с РАС характеризуются повышением уровня различных токсических метаболитов ароматических аминокислот в моче; уровень этих метаболитов статистически достоверно превышает соответствующие показатели нормотипичных детей, что свидетельствует о дисбалансе метаболизма ароматических аминокислот при РАС. Выявленная взаимосвязь между метаболитами фенилаланин-тирозинового и триптофанового профиля указывает на связь между катаболическими путями этих ароматических аминокислот. Показано, что уровни токсических метаболитов ААК также коррелируют с уровнем органических кислот – маркеров дисбиоза кишечника. Установленные корреляции между метаболитами ААК и метаболитами-маркерами дисбиоза кишечника подчеркивают важность оси «кишечник-мозг» в развитии РАС. Это подтверждает многофакторную природу заболевания,

Таблица 3

Параметры ROC-анализа метаболитов ароматических аминокислот

Table 3

Parameters of ROC analysis of aromatic amino acid metabolites

Показатель	AUC	Стандартное отклонение	95% НДИ	95% ВДИ	Точка « Cut-off»	Ммоль/моль креатинина	p-уровень
Метаболиты фенилаланина и тирозина							
4-ОНфениллактат	0,641	0,077	0,489	0,793	0,41; 0,62	0,749	0,03
4-ОНфенилпируват	0,727	0,060	0,604	0,850	0,34; 0,66	3,7845	0,0007
3-фениллактат	0,660	0,068	0,525	0,794	0,45; 0,56	0,06	0,01
Гомогентизат	0,404	0,071	0,264	0,545	0,51; 0,48	0,566	0,16
Метаболиты триптофана							
Кинуренат	0,462	0,070	0,324	0,600	0,48; 0,52	1,257	0,58
Ксантуренат	0,561	0,072	0,421	0,702	0,48; 0,52	0,66475	0,37
Хинолинат	0,649	0,080	0,492	0,806	0,38; 0,62	2,867	0,03
Пиколинат	0,684	0,068	0,551	0,818	0,31; 0,68	1,042	0,01
3-индолацетат	0,559	0,078	0,406	0,713	0,45; 0,54	3,505	0,38
Метаболиты ароматических аминокислот							
Совокупность метаболитов	0,828	0,051	0,727	0,928	0,24; 0,76	–	< 0,0001

Таблица 4

Корреляционный анализ метаболитов ААК и маркеров дисбиоза

Table 4

Correlation analysis of AAA metabolites and dysbiosis markers

Показатели	Коэффициент корреляции
Метаболиты ароматических аминокислот и Метаболиты ароматических аминокислот	
4-ОНфениллактат и 4-ОНфенилпируват	0,67
4-ОНфениллактат и ксантуренат	0,64
4-ОНфениллактат и хинолинат	0,37
4-ОНфенилпируват и ксантуренат	0,48
4-ОНфенилпируват и хинолинат	0,31
3-фениллактат и ксантуренат	0,29
Ксантуренат и хинолинат	0,35
Метаболиты ароматических аминокислот и метаболиты-маркеры дисбиоза	
4-ОНфениллактат и трикарбаллиловая кислота	0,36
4-ОНфениллактат и кофеиновая кислота	0,47
4-ОНфениллактат и лимонно-яблочная кислота	0,35
4-ОНфенилпируват и лимонно-яблочная кислота	0,30
Ксантуренат и лимонно-яблочная кислота	0,31
Хинолинат и трикарбаллиловая кислота	0,40

Примечание. Приведены статистически значимые коэффициенты корреляции.
Note. Statistically significant correlation coefficients are given.

включающую воспалительные процессы, нарушения микробиома и дисфункцию метаболических путей.

Результаты проведенных ROC-анализов показали высокую диагностическую значимость оценки метаболитов ароматических аминокислот для развития РАС. Особенно важным представляется тот факт, что совокупная оценка всех исследуемых метаболитов показала очень хорошую прогностическую способность с показателем AUC – 0,828, превышающая соответствующие параметры для отдельных метаболитов.

Данное исследование открывает перспективы для использования анализа органических кислот методом ГХ-МС в качестве доступного метода для мониторинга метаболических нарушений при РАС. Выявленные закономерности могут стать основой для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на коррекцию обнаруженных биохимических нарушений.

Полученные данные вносят вклад в понимание природы РАС как метаболически-опосредованного нейроонтогенетического расстройства и могут рассматриваться в качестве основы для разработки новых таргетных биомаркер-ориентированных терапевтических стратегий РАС. Перспективным представляется интеграция метаболомных данных в клинические протоколы диагностики и лечения этих расстройств.

* * *

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siniscalco D., Schultz S., Brigida A.L., Antonucci N. Inflammation and neuro-immune dysregulations in autism spectrum disorders. Pharmaceuticals. 2018; 11 (2): 56. DOI: 10.3390/ph11020056

2. Chen Y., Wang Z., Li X., Zhang Q., Liu J., Zhao H., Yang L. et al. Research trends of inflammation in autism spectrum disorders: a bibliometric analysis. Front Immunol. 2025; 16: 1534660. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1534660

3. Hofman D.L., Champ C.L., van Spronsen F.J., Dingemanse J.G., Wijburg F.A., Bosch A.M., Hollak C.E.M. et al. A systematic review of cognitive functioning in early treated adults with phenylketonuria. Orphanet J. Rare Dis. 2018; 13: 1–19. DOI: 10.1186/s13023-018-0982-3

4. Virú-Loza M.A. Nongenetic causes of hypertyrosinemia that must be considered when interpreting a finding of elevated urinary tyrosine. Rev Fac Med Hum. 2023; 23 (2): 143–4. DOI: 10.25176/RFMH.v23i2.4952

5. Cunningham A., Singh R.H., Rohr F., Cunningham C., Mofidi S., Ogata B., Moseley K. et al. Nutrition management of PKU with pegvaliase therapy: update of the web-based PKU nutrition management guideline recommendations. Orphanet J. Rare Dis. 2023; 18 (1): 155. DOI: 10.1186/s13023-023-02746-6

6. Fanet H., Laprévote V., Boudehent C., Cisternino S., Tournier N. Tetrahydrobiopterin (BH4) pathway: from metabolism to neuropsychiatry. Curr Neuropharmacol. 2021; 19 (5): 591–609. DOI: 10.2174/1570159X18666200729103529

7. Korte-Bouws G.A.H., Kema I.P., Nagel I.M., Fekkes D., Bohnen A.M., van de Laar M.A.F.J., van der Heijden A.A.W.A. et al. Juvenile arthritis patients suffering from chronic inflammation have increased activity of both IDO and GTP-CH1 pathways but decreased BH4 efficacy: implications for well-being, including fatigue, cognitive impairment, anxiety, and depression. Pharmaceuticals. 2019; 12 (1): 9. DOI: 10.3390/ph12010009

8. Dodd D., Spitzer M.H., Van Treuren W., Merrill B.D., Hryckowian A.J., Higginbottom S.K., Le A. et al. A gut bacterial pathway metabolizes aromatic amino acids into nine circulating metabolites. Nature. 2017; 551 (7682): 648–52. DOI: 10.1038/nature24661

9. Haq S., Grondin J.A., Khan W.I. Tryptophan-derived serotonin-kynurenine balance in immune activation and intestinal inflammation. FASEB J. 2021; 35 (10): e21888. DOI: 10.1096/fj.202100451R

10. Kang D.W., Adams J.B., Coleman D.M., Pollard E.L., Maldonado J., McDonough-Means S., Caporaso J.G. et al. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. Sci Rep. 2019; 9 (1): 5821. DOI: 10.1038/s41598-019-42183-0

11. Zheng Y., Wang T., Tu X., Huang Y., Zhang H., Tan Y., Yang K. et al. The role of bacterial-derived aromatic amino acids metabolites relevant in autism spectrum disorders: a comprehensive review. Front Neurosci. 2021; 15: 738220. DOI: 10.3389/fnins.2021.738220

12. Korte S., Korte-Bouws G.A.H., Bohnen A.M., Fekkes D., Kema I.P., van de Laar M.A.F.J., van der Heijden A.A.W.A. et al. AB0887 JIA patients with high disease activity have increased activity of both the IDO and GTP-CH1 pathway, but decreased BH4 efficacy: consequences for fatigue and well-being. Ann Rheum Dis. 2018; 77 (2): 1569. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.5229

13. Kahlhofer J., Teis D. The human LAT1–4F2hc (SLC7A5–SLC3A2) transporter complex: physiological and pathophysiological implications. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2023; 133 (5): 459–72. DOI: 10.1111/bcpt.13924

14. Hutchinson K., Bada Juarez J.F., Khalid S. Describing inhibitor specificity for the amino acid transporter LAT1 from metainference simulations. Biophys J. 2022; 121 (23): 4476–91. DOI: 10.1016/j.bpj.2022.10.022

15. Wang Y., Zhang S., Li H., Wang H., Zhang T., Hutchinson K., Zheng X. et al. Oral berberine improves brain dopa/dopamine levels to ameliorate Parkinson's disease by regulating gut microbiota. Signal Transduct Target Ther. 2021; 6 (1): 77. DOI: 10.1038/s41392-020-00456-5

16. Rebas E., Wiza P., Filipek A., Nowak P., Wróbel A., Wróbel G., Cieślik M. et al. Neuroprotective polyphenols: a modulatory action on neurotransmitter pathways. Curr Neuropharmacol. 2020; 18 (5): 431–45. DOI: 10.2174/1570159X17666191111103009

17. Parasram K. Phytochemical treatments target kynurenine pathway induced oxidative stress. Redox Rep. 2018; 23 (1): 25–8. DOI: 10.1080/13510002.2017.1343223

18. Sebghatollahi Z., Pourhanifeh M.H., Hosseinzadeh A., Mehrzadi S., Rahimifard M., Akbari M. et al. Signaling pathways in oxidative stress-induced neurodegenerative diseases: a review of phytochemical therapeutic interventions. Antioxidants. 2025; 14 (4): 457. DOI: 10.3390/antiox14040457

19. Lachowicz J.I., Nurchi V.M., Peana M., Crisponi G., Zoroddu M.A., Medici S. et al. para-Aminosalicylic acid in the treatment of manganese toxicity. Complexation of Mn2+ with 4-amino-2-hydroxybenzoic acid and its N-acetylated metabolite. New J. Chem. 2018; 42 (10): 8035–49. DOI: 10.1039/C7NJ04648K

20. Sundaram G., Brew B.J., Jones S.P., Adams S., Lim C.K., Guillemin G.J. Quinolinic acid toxicity on oligodendroglial cells: relevance for multiple sclerosis and therapeutic strategies. J. Neuroinflammation. 2014; 11: 1–11. DOI: 10.1186/s12974-014-0204-5

21. Scalise M., Pochini L., Galluccio M., Console L., Indiveri C. The human SLC7A5 (LAT1): the intriguing histidine/large neutral amino acid transporter and its relevance to human health. Front Chem. 2018; 6: 243. DOI: 10.3389/fchem.2018.00243

22. Lugo-Huitrón R., Blanco-Ayala T., Ugalde-Muñiz P., Carrillo-Mora P., Pedraza-Chaverri J., Silva-Adaya D., Maldonado P.D. et al. Quinolinic acid: an endogenous neurotoxin with multiple targets. Oxid Med Cell Longev. 2013; 2013: 104024. DOI: 10.1155/2013/104024

23. Arici A., Altun H. Successful treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder accompanying to alkaptonuria with methylphenidate and risperidone. Psychiatry Clin Psychopharmacol. 2019; 29 (1): 110–3. DOI: 10.1080/24750573.2018.1559772

24. Ranganath L.R., Hughes A.T., Milan A.M., Davison A.S., Norman B.P., Gallagher J.A., Bygott H. et al. Increased prevalence of Parkinson's disease in alkaptonuria. JIMD Rep. 2023; 64 (4): 282–92. DOI: 10.1002/jmd2.12367

25. Taleb O., Brandon N.J., Dityatev A., Steullet P., Cuenod M., Do K.Q. A role for xanthurenic acid in the control of brain dopaminergic activity. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22 (13): 6974. DOI: 10.3390/ijms22136974

26. Siracusano M., Arturi L., Riccioni A., Noto A., Mussap M., Mazzone L. Metabolomics: Perspectives on Clinical Employment in Autism Spectrum Disorder. Int. J. Mol. Sci. 2023; 24 (17): 13404. DOI: 10.3390/ijms241713404.

27. Khan Z.U.N., Imran M., Raza A., Rizwan M., Ahmed S., Azam M., Jamil S. et al. Urinary metabolomics using gas chromatography-mass spectrometry: potential biomarkers for autism spectrum disorder. BMC Neurol. 2022; 22 (1): 101. DOI: 10.1186/s12883-022-02622-6

28. Ming X., Stein T.P., Brimacombe M., Johnson W.G., Lambert G.H., Wagner G.C. Metabolic perturbance in autism spectrum disorders: a metabolomics study. J. Proteome Res. 2012; 11 (12): 5856–62. DOI: 10.1021/pr300910n

29. Симашкова Н.В., Клюшник Т. П., Якупова Л. П. Клинико-биологические подходы к диагностике и обоснованию персонализированной терапии у пациентов с расстройствами аутистического спектра. Психиатрия. 2018; 78 (2): 17–24. (Simashkova N.V., Klushnik T.P., Iakupova L.P. Clinical and biological approaches to diagnostics and substantiation of personalized therapy in patients with autism spectrum disorders. Psychiatry. 2018; 78 (2): 17–24. DOI: 10.30629/2618-6667-2018-78-17-24 (in Russian)).

30. Gabriele S., Sacco R., Altieri L., Neri C., Urbani A., Bravaccio C., Riccio M.P. et al. Urinary p-cresol is elevated in young French children with autism spectrum disorder: a replication study. Biomarkers. 2014; 19 (6): 463–70. DOI: 10.3109/1354750X.2014.936911

31. Harrison M.A., O'Connor J.R., Martin M.J., Kuehne S.A., Pearson B.M., Wilcox M.H., Wren B.W. et al. Clostridioides difficile para-cresol production is induced by the precursor para-hydroxyphenylacetate. J. Bacteriol. 2020; 202 (18): e00282–20. DOI: 10.1128/JB.00282-20

32. Needham B.D., Funabashi M., Adame M.D., Wang Z., Boktor J.C., Haney J., Wu W.L. et al. Plasma and fecal metabolite profiles in autism spectrum disorder. Biol Psychiatry. 2021; 89 (5): 451–62. DOI: 10.1016/j.biopsych.2020.05.019

33. Zheng Y., Wang T., Tu X., Huang Y., Zhang H., Tan Y., Yang K. et al. The role of bacterial-derived aromatic amino acids metabolites relevant in autism spectrum disorders: a comprehensive review. Front Neurosci. 2021; 15: 738220. DOI: 10.3389/fnins.2021.738220

***Поступила** 24 июля 2025 г.*

Для цитирования: Ларионов Г.В., Александренкова А.Н., Генералов В.О., Клюшник Т.П., Ободзинская Т.Е., Мамедов Л.А., Морозов С.Г. Токсические метаболиты ароматических аминокислот при расстройствах аутистического спектра. Молекулярная медицина. 2026; 24 (2): 10–17. *https://doi.org/10.29296/24999490-2026-02-02. https://elibrary.ru/omejkj*

For citation: Larionov G.V., Aleksandrenkova A.N., Generalov V.O., Klyushnik T.P., Obodzinskaya T.E., Mamedov L.A., Morozov S.G. Toxic metabolites of aromatic amino acids in autism spectrum disorders. Molekulyarnaya meditsina. 2026; 24 (2): 10–17 (in Russian). *https://doi.org/10.29296/24999490-2026-02-02. https://elibrary.ru/omejkj*