



# ОСОБЛИВОСТІ ХАРЧУВАННЯ ПРИ РОЗЛАДАХ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРА

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### ВСТУП

Вроджені вади розвитку посідають одне з перших місць в структурі дитячої захворюваності, інвалідності, пренатальної та ранньої дитячої смертності. Останніми десятиліттями в більшості країн світу спостерігається збільшення кількості дітей із розладами аутистичного спектра (РАС). РАС – одна з найважливіших проблем сучасної нейропедіатрії. За даними американських учених, у США спостерігається епідемія аутизму. Так, за інформацією Центрів з контролю та профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) США, поширеність РАС у цій країні збільшилась з 1,25% у 2011–2013 рр. до 2,24% у 2014 р., і цей діагноз мають 1 із 42 хлопчиків та 1 зі 189 американських дівчаток. У 2006 р. частота аутизму складала 1:110, в 2013 – 1:88. Згідно зі звітом CDC, у 2015 році РАС був в однієї дитини із 68. Це на 30% більше, ніж у 2013 році. За даними ООН, понад 60 млн осіб у світі живе з діагнозом «аутизм» [11].

В Україні за 5 років (з 2009 до 2013 рр.) захворюваність на РАС зросла на 194%: з 0,55 до 1,61 на 100 тис. дитячого населення. Ці показники є значно заниженими, оскільки більшість пацієнтів із РАС перебувають на обліку з такими діагнозами, як «розумова відсталість» або «затримка психомовного розвитку». До 3-річного віку розлад було діагностовано лише у кожного четвертого, до 4-річного – у кожного другого з включених у дослідження дітей. До 6-річного віку діагноз РАС був встановлений у 95% випадків. Не більше, ніж у 1% дітей розлад вперше діагностовано у віці 6–7 років. Діти, за-

хворювання в яких не виявлено в ранньому віці, позбавлені шансу на повноцінний розвиток і дошкільну освіту. Надалі супровід аутичної дитини вимагає серйозних матеріальних, медичних і соціальних ресурсів держави. Як приклад зазначимо, що витрати на спеціалізоване забезпечення специфічних потреб осіб із аутизмом у Великобританії перевищують витрати на лікування астми та цукрового діабету [1, 3–5, 10, 11, 46, 49].

### ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ РОЗЛАДІВ АУТИЧНОГО СПЕКТРА

На даний час накопичена значна кількість досліджень, що розкривають природу РАС, і цей стан відносять до порушень нейророзвитку (neurodevelopmental disorders), серед яких також синдром гіперактивності з дефіцитом уваги, порушення навчальних навичок, інтелектуальна недостатність, поведінкові розлади, епілептоїдні напади тощо. РАС визначається як гетерогенна група порушень розвитку нервової системи, які мають різноманітну етіологію, але характеризуються загальними симптомами, пов'язаними з порушеннями соціальної взаємодії, комунікації та поведінки, і розглядається як результат взаємодії генетичних чинників і навколишнього середовища. Генетичні мутації виступають у ролі пускового механізму, який викликає порушення діяльності головного мозку в осіб із низьким порогом синаптичної пластичності; в основі проявів аутизму лежать дисфункції нейробіохімічних систем центральної нервової системи [1, 6, 11, 46, 49].

**Г.А. АНОХІНА**  
д. мед. н., професор кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ  
ORCID: 0000-0002-2254-4987

Контакти:  
Анохіна Галина Анатоліївна  
НМАПО ім. П.Л. Шупика,  
кафедра гастроентерології,  
дієтології і ендоскопії  
04112, Київ, Дорогожицька, 9  
Тел.: +38 (097) 421 37 77  
email: galyna.anokhina@outlook.com

<https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.49.73-77>

Практично для всіх форм спадкової патології характерна множинність уражень. Так, за синдрому Марфана наявні ураження не тільки кісткової, але й серцево-судинної системи, зору, шлунково-кишкового тракту та ін. Носіями хоча б одного поліморфізму/мутації в генах фолатного циклу є близько 30% сучасного населення планети. В одній людині в середньому може виявлятися від 1 до 4 поліморфізмів в генах фолатного циклу [1, 6, 11, 24, 36, 39, 43].

## **Роль порушень фолатного циклу**

При дефіциті фолатного циклу можуть страждати різні органи і системи, проте особливо великою є питома вага неврологічних і нейропсихіатричних ускладнень, що вказує на важливість профілактики і ранньої діагностики порушень фолатного циклу в клінічній практиці. Як відомо, цикл фолієвої кислоти (ФК) реалізується завдяки діяльності трьох ключових ферментів: метилентетрагідрофолатредуктази (МТГФР), метіонін-синтази-редуктази і метіонін-синтази. Цей цикл функціонує в нерозривному зв'язку з циклом метіоніну, в результаті якого синтезується гомоцистеїн. Показано, що цей метаболіт чинить токсичний вплив на ендотелій судин, викликаючи стан ендотеліальної дисфункції, а також нейрони центральної нервової системи, індукуючи феномен синаптичного дисбалансу і загибель нервових клітин. Нейротоксичний ефект гомоцистеїну пов'язаний із ураженням нейронального ендоплазматичного ретикулу, гіперактивацією глутаматних рецепторів, з розвитком ефекту глутаматергічної ексайтотоксичності і пошкодженням молекул ДНК [1, 7, 8, 12, 18, 23].

Добре відомий зв'язок генетичного дефіциту фолатного циклу з гіпергомоцистеїнемією, ендотеліальною дисфункцією, атеросклерозом судин і есенціальною артеріальною гіпертензією доповнюється новими доказами. Song et al. недавно навели результати мета-аналізу, що охоплює дані 22 клінічних досліджень типу випадок-контроль, згідно з якими генотип МТГФР С677Т тісно асоційований із підвищеним ризиком розвитку ішемічного інсульту в людей у третій частині життя [12]. Дефіцит фолатного циклу впливає на розвиток деяких важких нейродегенеративних захворювань. В контрольованих клінічних дослідженнях показана асоціація поліморфізмів МТГФР С677Т і А1298С зі спорадичним бічним аміотрофічним склерозом, хворобою Альцгеймера, Паркінсона, депресії в жінок у постменопаузі, з уніполярною депресією, шизофренією і біполярним розладом психіки, розсіяним склерозом [13, 14, 22, 39]. Відомий зв'язок генетичного дефіциту фолатного циклу з ризиком розвитку раку різної локалізації, а також багатьма іншими захворюваннями, включаючи ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, супроводжуваний ураженням серцевих клапанів ревмокардит, ожиріння [7, 8, 44].

Висока частота порушень фолатного циклу спостерігається при патології вагітності, спонтанних абортах, ранніх пологах, гіпергомоцистеїнемії. Генетичний дефіцит фолатного циклу негативно впливає на фертильність людини. Результати систематичного огляду і мета-аналізу 16 клінічних досліджень показали, що мутації МТГФР С677Т пов'язані з високим ризиком спонтанних повторних переривань вагітності [10, 11, 19, 20, 37]. В контрольовано-

му клінічному дослідженні виявлена асоціація генотипу МТГФР С677Т із синдромом полікістозних яєчників; мета-аналіз результатів 26 контрольованих клінічних випробувань показує тісний зв'язок генотипу МТГФР С677Т з безпліддям у чоловіків [3, 4, 5, 22].

## **Роль епігенетичних факторів в розвитку РАС**

Невтішну тенденцію до росту захворюваності на РАС складно пояснити лише генетичними змінами. Доведено, що в геномі і клітинах існують регуляторні системи, які контролюють експресію генів залежно від різних внутрішніх і зовнішніх сигналів. Такі сигнали можуть пригнічувати або виключати роботу нормальних генів. Епігенетичні ефекти можливі на різних етапах реалізації спадкової інформації. Від батьків успадковуються не тільки гени, але й епігенетичні маркери, які передаються або тільки наступному поколінню, або багатьом поколінням. Вони мають тимчасовий характер, оскільки змінюють не саму послідовність ДНК, а спосіб її вираження [1, 24, 36].

У розвитку аутизму велике значення має вік батька. Відомо, що діти немолодих батьків демонструють більше ознак шизофренії, аутизму і біполярного розладу. Популяційний мета-аналіз, який охопив понад мільйон людей, показав, що діти чоловіків, старших від 50 років, у 2,2 рази частіше страждають на аутизм, ніж діти 29-річних чоловіків, незважаючи на вік матері та фактори аутизму. Коли чоловікові виповнюється 55, ризик подвоюється. Відтак, загальне старіння населення та тенденція народжувати дітей у старшому віці можуть бути чинниками збільшення кількості дітей із РАС [11, 24, 53].

У дітей із аутизмом механізм порушення розвитку мозку запускається незабаром після зачаття. Потім локалізована аномалія піддається значному впливу факторів зовнішнього середовища. Доведена залежність епігенетичних змін від наявності в продуктах донорів метильних груп і кофакторів. Дослідження показують порушення в нейромедіаторних системах серотоніну (зокрема, знижений синтез серотоніну у фронтальній корі та підкірці), дофаміну, нейроопіоїдній системі. Синтез серотоніну залежить від забезпечення організму триптофаном та вітаміном В<sub>6</sub>, також великий вплив має мікробіота кишечника. Останніми роками інтенсивно вивчається роль системного запалення, аутоімунних процесів в ураженні мозку, включаючи аутизм [26, 32].

На епігеномі впливає багато різноманітних факторів – вік батьків, певні продукти харчування, інфекційні захворювання, важкі метали, розчинники, вихлопи дизельних двигунів, фталати і феноли, пестициди, алкоголь, паління, наркотичні речовини, медикаменти, пренатальний стрес, надмірна загальна напруга, функціональний стан кишкової мікробіоти. Впродовж останніх десятиліть більшість дослідників також вказують на вплив соціальних умов як на одну з фундаментальних причин РАС [1, 11, 22].

## **РОЗЛАДИ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРА І ХАРЧУВАННЯ**

Дослідження на тваринах свідчать, що харчування самців позначається на потомстві. Певні харчові продукти можуть викликати небажані реакції в генетично чутливих індивідів: непереносимість лактози досить поширена у східних

народів (до 95–100%), в американських індіанців і афроамериканців (70–75%); серед європейців (5–10%) поширені целіакія, спадкова недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, мігрень [13, 15].

Дуже важливо якомога раніше запідозрити ураження нервової системи в новонародженого, щоб не пропустити час, коли лікувальна допомога дає максимальний ефект. При аутизмі, який часто характеризується високим ступенем мультиморбідності, одним із безпечних методів запобігання прогресуванню захворювання і покращення функціонального стану центральної нервової системи та інших органів є дієтотерапія [9]. Клітини нервової системи чутливі до дії токсичних речовин, які входять до складу сучасних продуктів харчування, тому при призначенні дієти слід рекомендувати виключення зі споживання продуктів промислового виробництва, які містять небажані ксенобіотики, сою, естрогени, пестициди, а також є чутливими до токсинів, що утворюються в кишечнику [22, 25, 42, 45, 50].

Хворим на РАС слід категорично уникати продуктів, багатих на трансжири й замінники цукру, які токсично впливають на нервову систему. Цукрозамінники викликають гіпоглікемію, що є недопустимим при захворюваннях нервової системи, слабкість, головний біль, запаморочення, нудоту, погіршення зору, слуху, зниження інтенсивності обміну речовин і збільшення маси тіла, підвищене серцебиття, синдром хронічної втоми, спрагу, погіршення пам'яті. Слід уникати продуктів, до складу яких входить алюміній – добавок E-311, 312, 541, 554, 555, 556, 559. Алюміній порушує функціональний стан гематоенцефалічного бар'єру, що призводить до надмірного проходження через нього токсинів та потрапляння їх у тканини мозку [27, 28, 34].

Харчування повинно забезпечувати організм хворого на РАС необхідною кількістю енергії, пластичних і регуляторних факторів з урахуванням віку та харчового статусу. Багато пацієнтів з аутизмом мають дефіцит вітамінів, макро- і мікроелементів, усунення якого позитивно впливало на стан хворих [2]. Пацієнти з підвищеним співвідношенням мідь/цинк, підвищеним рівнем металів (цинк, мідь, селен, марганець) або  $\beta$ -каротину, які діють як прооксиданти, відмічали поліпшення при лікуванні високими дозами вітамінів С та Е, що пояснюється пригніченням процесів вільно-радикального окислення. В значній кількості хворих на РАС спостерігається помірний дефіцит аполіпропротеїну В, який призводить до дефіциту жиророзчинних вітамінів А, D, Е, К та коферменту Q<sub>10</sub> [25, 33, 42, 45, 50].

Важливе значення має жирове харчування вагітних та жінок, які годують груддю. Ліпіди є не тільки структурними компонентами головного мозку, але й важливими учасниками функціональної активності. Вміст жирних кислот в головному мозку набагато вище, ніж в інших органах, і становить приблизно 20–25% у розрахунку на суху масу тканини. Зміна ліпідного складу нервової тканини розглядається як патологія. Особливо багатий мозок на  $\omega$ -3-поліненасичені жирні кислоти. Так, докозагексаєнової кислоти в мозку в десятки разів більше порівняно із печінкою. Вміст і співвідношення окремих класів ліпідів значно змінюються в ході розвитку і диференціювання мозку. Найінтенсивніше ці процеси протікають під час раннього постнатального

розвитку, тому важливим є забезпечення організму вагітної  $\omega$ -3-поліненасиченими жирними кислотами [27, 28, 34].

Одним зі способів боротьби з системним запаленням, викликаним синдромом підвищеної кишкової проникності при багатьох захворюваннях, включаючи хвороби нервової системи, є безглютенова дієта, що не містить казеїну [41]. Існують припущення про патогенетичну роль молочних глютену і казеїну в розвитку шизофренії [16, 29]. Ці припущення базуються на тому, що вказані інгредієнти призводять до надмірного накопичення екзорфінів у лікворі, що клінічно може проявитись симптомами шизофренії, аутизму. Наявність зв'язку підтверджується лабораторними даними про високу частоту підвищення порівняно із контролем у хворих на шизофренію титрів антитіл імуноглобулінів класу А у відповідь на гліадин,  $\beta$ -лактоглобулін і казеїн [17, 30].

Також виявлено, що частина пептидів, отриманих шляхом ферментного гідролізу, володіє високою опіоїдною активністю. Ці дані дозволили висунути гіпотезу, що за наявності генетичних аномалій, які сприяють підвищенню клітинної проникності, та харчування з високим вмістом глютену і казеїну можуть виникати симптоми шизофренії [31, 35].

Вважається, що значне споживання білків може спричинити ефект опіоїдного типу, який проявляється у поведінкових симптомах. Із 32 досліджень у 24 повідомили про ефективність безглютенової дієти при лікуванні РАС. Незважаючи на перевірені докази, автори зазначають, що дослідження, які підтверджують ефективність цієї дієти, важко виконати, тому клініцисти повинні рекомендувати безглютенову/безказеїнову дієту тим, хто бажає її дотримуватись [30, 35, 38, 47, 48, 51].

### **Роль фолієвої кислоти**

Важливе значення для профілактики уражень нервової системи має забезпечення організму жінки ФК до і під час вагітності (до 12 тижнів гестації), що може запобігти дефектам не тільки нервової трубки, але й змінам нервово-поведінкових та емоційних навичок, включаючи розлади спектра аутизму та інші порушення розвитку. В процесах перетворення фолатів у активні форми бере участь фермент МТГФР, активність якого залежить від генів, що його кодують. На сьогодні визначено близько 40 точкових мутацій генів. Найбільш вивченими є мутації, при яких нуклеотид цитозин (С) у позиції 677 замінений тимідином (Т), що призводить до заміни амінокислотного залишку аланіну на валін у сайті зв'язування фолату. Такий поліморфізм позначається як МТГФР С677Т. Якщо людина є гомозиготним носієм цієї мутації, ефективність роботи ферменту МТГФР знижується на 35%. Відомо, що 10–12% загальної популяції є носіями генотипу МТГФР С677Т, а близько 40% – гетерозиготними носіями мутантного алеля. Активність ферменту в них знижена на 30% [1, 18, 20, 21, 36, 39, 40].

Проведена достатня кількість досліджень щодо зв'язку між вживанням добавок ФК упродовж І триместру вагітності та поведінковими і емоційними проблемами, виявленими у 4214 малюків віком 18 місяців. Встановлено, що додатковий прийом ФК під час вагітності покращує нейророзвиток у дітей після коригування ряду соціодемографічних і поведін-

кових факторів. ФК або фолати (вітамін B<sub>9</sub>) – це важлива речовина, яка необхідна для реплікації ДНК і є субстратом для низки ферментативних реакцій, що беруть участь у синтезі амінокислот та вітамінному обміні. Встановлено, що коли дефіцит ФК до вагітності та на ранніх термінах може спричинити дефекти нервової трубки, він також може спричинити більш легкі форми ураження мозку плода, які можуть бути причиною порушень нейророзвитку в ранньому дитячому віці [2]. Лабораторні дослідження за участю тварин і людей показали, що фолати відіграють важливу роль у ранньому розвитку мозку. У вагітної жінки підвищується активний транспорт фолатів через плаценту, а їх рівень у мозку плода вищий, ніж у дорослих [1, 18–22].

Дослідження, проведені серед 111 китайських дітей із аутизмом віком 2–9 років виявили, що діти з РАС мали достатнє або надлишкове споживання білка, вітамінів B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, E, ніацину, магнію та заліза, але недостатню кількість ФК, вітамінів A, B<sub>6</sub>, C, кальцію та цинку – речовин, важливих для розвитку та функціонування мозку [8, 22, 33].

Виявлено, що фолатний дефіцит викликає зміни імунної системи, призводить до пригнічення проліферації первинних CD8<sup>+</sup> цитотоксичних Т-лімфоцитів, зменшення кількості натуральних кілерів, Т-лімфоцитів і В-клітин [33].

Для профілактики та лікування станів, обумовлених порушеннями фолатного циклу, є адекватна доза та форма ФК. Згідно з європейськими рекомендаціями, доза фолатів для невагітних складає 200 мкг/доба, вагітних — 400 мкг/доба, в період годування грудьми – 300 мкг/доба. У США вагітним рекомендують застосування ФК в дозі 600 мкг/доба, в період грудного вигодовування – 500 мкг/доба. В Україні рекомендується щоденний прийом 400 мкг ФК до настання вагітності та на її ранніх термінах. Водночас останні дослідження свідчать, що застосування великих доз ФК є так само небезпечними, як і її дефіцит. Надлишок ФК призводить до зниження вмісту ендогенних фолатів шляхом блокування біохімічних шляхів фолатного метаболізму, що сприяє розвитку дефіциту фолатів, тоді як надлишок активної форми фолатів 5-метилтетрагідрофолату не викликає блокування фолатного метаболізму. Це пояснюється тим фактом, що 5-метилтетрагідрофолат є ендогенним фолатом, а активні форми фолатів засвоюються організмом незалежно від генетичного стану ферментів фолатного циклу [1, 7, 20, 21].

## ВИСНОВКИ

1. Первинний дефіцит фолатного циклу – досить поширена в популяції генетична хвороба, яка чинить виражений і різноспрямований негативний вплив на здоров'я сучасної людини.

2. Мутації в гені МТГФР асоційовані з ризиком розвитку багатьох захворювань, включаючи РАС у дітей, нейродегенеративні та психічні ураження.

3. На розвиток РАС великий вплив має вік, спосіб життя, харчування батьків і вагітної.

4. Застосування активної форми фолатів 5-метилтетрагідрофолату до настання вагітності та в її ранні терміни зменшує ризик народження дитини з РАС, а рання діагностика аутизму дозволяє уповільнити прогресування захворювання.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Гречанина, Е.Я. Распространенность полиморфизмов C677T MTHFR и A66G MTRR генов системы фолатного цикла в популяции Восточной Украины / Е.Я. Гречанина, В.А. Гусар // Актуальные проблемы акушерства и гинекологии, клинической иммунологии и медицинской генетики : сб. науч. работ. – Киев-Луганск, 2010. – С. 91–97.
- Grechanina, E.Y., Husar, V.A. "The prevalence of C677T MTHFR and A66G MTRR polymorphisms of folate cycle system genes in the population of Eastern Ukraine." In: Actual problems of obstetrics and gynecology, clinical immunology and medical genetics, collection of scientific papers. Kyiv-Lugansk (2010) : 91–7.
- Гуляев, А.Е. Поливитаминны для беременных: обзор рекомендаций, основанных на фактах доказательной медицины / А.Е. Гуляев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – № 13(5). – С. 53–62.
- Gulyaev, A.E. "Multivitamins for pregnant women: a review of recommendations based on evidence-based medicine." Gynecology, Obstetrics and Perinatology 13.5 (2014): 53–62.
- Гродницкая, Е.Э. Роль нарушений обмена фолатов и гомоцистеина в развитии осложненной беременности / Е.Э. Гродницкая // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 4. – С. 20–24.
- Grodnitskaya, E.E. "Folate and homocysteine metabolism disorders in the development of pregnancy complications." Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist 4 (2010): 20–4.
- Коденцова, В.М. Витамины в питании беременных и кормящих женщин / В.М. Коденцова, О.А. Вржесинская // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – № 12(3). – С. 38–50.
- Kodentsova, V.M., Vrzhesinskaya, O.A. "Vitamins in the nutrition of pregnant and lactating women." Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology 12.3 (2013): 38–50.
- Мозговая, Е.В. Оценка клинической эффективности витаминно-минерального комплекса для профилактики осложненной беременности / Е.В. Мозговая, В.М. Прокопенко, Т.И. Опарина, Т.Д. Новикова // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 89–94.
- Mozgovaya, E.V., Prokopenko, V.M., Oparina, T.I., Novikova, T.D. "Evaluation of the clinical effectiveness of the vitamin-mineral complex for prevention of pregnancy complications." Obstetrics and Gynecology 4 (2011): 89–94.
- Вайнер, А.С. Система фолатного обмена и врожденные пороки развития: эффект материнского генотипа / А.С. Вайнер, Д.А. Жечев, А.Н. Ширшова и др. // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2012. – № 4 (51). – С. 7–12.
- Weiner, A.S., Zhechev, D.A., Shirshova, A.N., et al. "System of folate metabolism and congenital malformations: the effect of the maternal genotype." Mother and Child in Kuzbass 4.51 (2012): 7–12.
- Фофанова, И.Ю. Еще раз о проблеме фолатной недостаточности / И.Ю. Фофанова, В.Н. Прилепская // Медицинский совет. – 2014. – № 9. – С. 80–83.
- Fofanova, I.Y., Prilepskaya, V.N. "Once again about the problem of folate insufficiency." Medical Council 9 (2014): 80–3.
- Abe, I., Shirato, K., Hashizume, Y. "Folate-deficiency induced cell-specific changes in the distribution of lymphocytes and granulocytes in rats." Environ Health Prev Med 18.1 (2013): 78–84.
- Adams, J.B., Audhya, T., McDonough-Means, S., et al. "Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism." BMC Pediatr 11 (2011).
- Adams, J.B., Audhya, T., McDonough-Means, S., et al. "Nutritional and metabolic status of children with autism vs. neurotypical children, and the association with autism severity." Nutr Metab (Lond) 8.1 (2011).
- Agopian, A.J., Tinker, S.C., Lupo, P.J., et al. "National Birth Defects Prevention Study. Proportion of neural tube defects attributable to known risk factors. Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology 97 (2013): 42–6.
- Bailey, R.L., West, K.P. Jr., Black, R.E. "The epidemiology of global micronutrient deficiencies." Ann Nutr Metab 66.2 (2015): 22–33.
- Bergen, N.E., Jaddoe, V.W., Timmermans, S., et al. "Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the Generation R Study." BJOG 13 (2012): 739–51.
- Biamino, E., Di Gregorio, E., Belligni, E.F. "A novel 3q29 deletion associated with autism, intellectual disability, psychiatric disorders, and obesity." Am J Med Genet Part B: Neurogenet Genet (2015).
- Borges, M.C., Hartwig, F.P., Oliveira, I.O., Horta, B.L. "Is there a causal role for homocysteine concentration in blood pressure? A Mendelian randomization study." Am J Clin Nutr 103.1 (2016): 39–49.
- Buie, T. "The relationship of autism and gluten." Clin Ther 35.5 (2013): 578–83. DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.04.011
- Dimitroulas, T., Sandoo, A., Hodson, J., et al. "Associations between asymmetric dimethylarginine, homocysteine, and the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism (rs1801133) in rheumatoid arthritis." Scand J Rheumatol (2015).
- Dosman, C., Adams, D., Wudel, B., et al. "Complementary, holistic, and integrative medicine: autism spectrum disorder and gluten- and casein-free diet." Pediatr Rev 34.10 (2013): e36–41. DOI: 10.1542/pir.34-10-e36
- Blencowe, H., Cousens, S., Modell, B., Lawn, J. "Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders." Int J Epidemiol 39 (2010): 110–21.
- Gomes, S., Lopes, C., Pinto, E. "Folate and folic acid in the periconceptional period: recommendations from official health organizations in thirty-six countries worldwide and WHO." Public Health Nutr (2015): 1–14.
- Hodgetts, V.A., Morris, R.K., Francis, A., et al. "Effectiveness of folic acid supplementation in pregnancy on reducing the risk of small-for-gestational age neonates: a population study, systematic review and meta-analysis." BJOG 122.4 (2015): 478–90.
- Fekete, K., Berti, C., Trovato, M., et al. "Effect of folate intake on health outcomes in pregnancy: a systematic review and meta-analysis on birth weight, placental weight and length of gestation." Nutrition 13 (2012): 75.
- Flores, A.L., Vellozzi, C., Valencia, D., Sniezek, J. "Global burden of neural tube defects, risk factors, and prevention." Ind J Commun Health 26.1 (2014): 3–5.
- Friberg, A.K., Jorgensen, F.S. "Periconceptional folic acid prophylaxis and neural tube defects." Ugeskr Laeger 177.11 (2015): 10140533.12.
- Hanks, J. "The association between MTHFR 677C>T genotype and folate status and genomic and gene-specific DNA methylation in the colon of individuals without colorectal neoplasia." Am J Clin Nutr 98.6 (2013): 1564–74.
- Hart, J., Bock, K.A., Cartaxo, A., et al. "Roundtable Discussion: The impact of GI and nutritional issues on autism." Altern Complement Ther 21.2 (2015): 84–9. DOI: 10.1089/act.2015.21207
- Harris, C., Card, B. "A pilot study to evaluate nutritional influences on gastrointestinal symptoms and behavior patterns in children with autism spectrum disorder." Complement Ther Med 20.6 (2012): 437–40. DOI: 10.1016/j.ctim.2012.08.004
- Herbert, M.R., Buckley, J.A. "Autism and dietary therapy: case report and review of the literature." J Child Neurol 28.8 (2013): 975–82. DOI: 10.1177/0883073813488668
- Höfer, J., Hoffmann, F., Bachmann, C. "Use of complementary and alternative medicine in children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review." Pediatrics (2016). DOI: 10.1177/1367236116646559pmid:27231337
- Hurwitz, S. "The gluten-free, casein-free diet and autism: limited return on family investment." J Early Interv 35.1 (2013): 3–19. DOI: 10.1177/1053815113484807

31. Hyman, S.L., Stewart, P.A., Smith, T.H., et al. "The gluten free and casein free (GFCF) diet: a double blind, placebo controlled challenge study." Presented at the International Meeting for Autism Research; May 22, 2010; Philadelphia, PA. Available from: [https://imfar.confex.com/imfar/2010/webprogram/Paper6183.html].
32. Johnson, C.R., Handen, B.L., Zimmer, M., et al. "Effects of gluten free/casein free diet in young children with autism: a pilot study." *J Dev Phys Disabil* 23.3 (2011): 213–25. DOI: 10.1007/s10882-010-9217-xER
33. Kang, V., Wagner, G.C., Ming, X. "Gastrointestinal dysfunction in children with autism spectrum disorders." *Autism Res* 7.4 (2014): 501–6. DOI: 10.1002/aur.1386
34. Lu, W.P., Lu, M.S., Li, Z.H., Zhang, C.X. "Effects of micronutrient supplementation during pregnancy on postnatal growth of children under 5 years of age: a meta-analysis of randomized controlled trials." *PLoS One* (2014).
35. Liu, X., Liu, J., Xiong, X., et al. "Correlation between nutrition and symptoms: nutritional survey of children with autism spectrum disorder in Chongqing, China." *Nutrients* 8.5 (2016): E294.
36. Mari-Bauset, S., Zapfe, I., Mari-Sanchis, A., et al. "Evidence of the gluten-free and casein-free diet in autism spectrum disorders: a systematic review." *J Child Neurol* 29.12 (2014): 1718–27. DOI: 10.1177/0883073814531330
37. Morales de Machin, A., Mendez, K., Solis, E., et al. "C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene in mothers of children affected with neural tube defects." *Invest Clin* 56.3 (2015): 284–95.
38. Mulloy, A., Lang, R., O'Reilly, M., et al. "Gluten-free and casein-free diets in the treatment of autism spectrum disorders: a systematic review." *Res Autism Spectr Disord* 4.3 (2010): 328–39. DOI: 10.1016/j.rasd.2009.10.008
39. Mulloy, A., Lang, R., O'Reilly, M., et al. "Addendum to gluten-free and casein-free diets in treatment of autism spectrum disorders: A systematic review." *Res Autism Spectr Disord* 5.1 (2011): 86–8. DOI: 10.1016/j.rasd.2010.07.004
40. Peng, Q., Lao, X., Huang, X., et al. "The MTHFR C677T polymorphism contributes to increased risk of Alzheimer's disease: evidence based on 40 case-control studies." *Neurosci Lett* 586 (2015): 36–42.
41. Pennesi, C.M., Klein, L.C. "Effectiveness of the gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism spectrum disorder: Based on parental report." *Nutr Neurosci* 15.2 (2012): 85–91. DOI: 10.1179/1476830512Y.0000000003
42. Pedersen, L., Parlar, S., Kvist, K., et al. "Data mining the ScanBrit study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders: behavioural and psychometric measures of dietary response." *Nutr Neurosci* 17.5 (2014): 207–13. DOI: 10.1179/1476830513Y.00000000082
43. Perrin, J.M., Coury, D.L., Hyman, S.L., et al. "Complementary and alternative medicine use in a large pediatric autism sample." *Pediatrics* 130 Suppl. 2 (2012): S77–S82.
44. Piu, D., Shen, Y., Wu, J. "Association between MTHFR gene polymorphisms and the risk of autism spectrum disorders: a metaanalysis." *Autism Res* 6.5 (2013): 384–92.
45. Qi, X., Sun, X., Xu, J., et al. "Associations between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and hepatocellular carcinoma risk in Chinese population." *Tumour Biol* 35.3 (2014): 1757–62.
46. Srinivasan, P. "A review of dietary interventions in autism." *Ann Clin Psychiatry* 21.4 (2009): 237–47.
47. Owen-Smith, A.A., Bent, S., Lynch, F.L., et al. "Prevalence and predictors of complementary and alternative medicine use in a large insured sample of children with autism spectrum disorders." *Res Autism Spectr Disord* 17 (2015): 40–51.
48. Whiteley, P., Shattock, P., Knivsberg, A.M., et al. "Gluten- and casein-free dietary intervention for autism spectrum conditions." *Front Hum Neurosci* 6 (2013): 344. DOI: 10.3389/fnhum.2012.00344
49. Whiteley, P., Haracos, D., Knivsberg, A.M., et al. "The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders." *Nutr Neurosci* 13.2 (2010): 87–100.
50. Winburn, E., Charlton, J., McConachie, H., et al. "Parents' and child health professionals' attitudes towards dietary interventions for children with autism spectrum disorders." *J Autism Dev Disord* 44.4 (2014): 747–57.
51. van De Sande, M.M.H., van Buul, V.J., Brouns, F.J.P.H. "Autism and nutrition: the role of the gut-brain axis." *Nutr Res Rev* 27.2 (2014): 199–214. DOI: 10.1017/S0954422414000110
52. Zhang, J., Mayton, M.R., Wheeler, J.J. "Effectiveness of gluten-free and casein-free diets for individuals with autism spectrum disorders: an evidence-based research synthesis." *Educ Train Autism Dev Disabil* 48.2 (2013): 276–87.
53. Tatarchuk, T., Zakharenko, N., Bachynska, I., Kosei, N. "On the issue of autoimmune ovary damage during puberty." *Georgian medical news* 279 (2018): 49–56. □

## ОСОБЛИВОСТІ ХАРЧУВАННЯ ПРИ РОЗЛАДАХ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРА

### Огляд літератури

**Г.А. Анохіна**, д. мед. н., професор кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

У більшості країн світу спостерігається невпинне збільшення кількості хворих із розладами аутистичного спектра (РАС). РАС визначається як гетерогенна група порушень розвитку нервової системи, які мають різноманітну етіологію, але характеризуються загальними симптомами, пов'язаними з порушеннями соціальної взаємодії, комунікації та поведінки, і є результатом взаємодії генетичних та епігенетичних чинників.

При аутизмі одним із безпечних методів запобігання прогресуванню захворювання і покращення функціонального стану центральної нервової системи та інших органів є дієтотерапія. При призначенні харчування слід рекомендувати виключити зі звичайного продуктів промислового виробництва, які містять небажані ксенобіотики, алюміній, сою, естрогени, пестициди, цукрозамінники, трансжирні кислоти. Харчування хворого на РАС повинно забезпечувати організм необхідною кількістю енергії, пластичних і регуляторних факторів, враховувати вік та харчовий статус.

Велике значення має жирове харчування вагітних та жінок, які годують груддю. Ліпідів є основними структурними компонентами головного мозку. Вміст жирних кислот в головному мозку набагато вищий, ніж в інших органах. Особливо багатий мозок на ω-3-поліненасичені жирні кислоти. Вміст і співвідношення окремих класів ліпідів значно змінюються в ході розвитку і диференціювання мозку. Найбільш інтенсивно ці процеси протікають у ранньому постнатальному онтогенезі, тому важливим є забезпечення організму вагітної ω-3-поліненасиченими жирними кислотами. Виявлений позитивний вплив при РАС дієти з виключенням глютену і казеїну.

Для профілактики РАС є важливим забезпечення організму жінки фолієвою кислотою до та під час вагітності (до 12 тижнів вагітності), що може запобігти змінам нервово-поведінкових та емоційних навичок. При цьому велике значення має адекватна доза і форма фолієвої кислоти, оскільки застосування великих доз так само небезпечно, як і дефіцит. Надлишок фолієвої кислоти призводить до зниження вмісту ендогенних фолатів. Перевагу слід надавати активній формі фолатів 5-метилтетрагідрофолату, оскільки він не викликає блокування фолатного метаболізму.

**Ключові слова:** розлади аутичного спектру, харчування, фолати, фолієва кислота, ω-3-поліненасичені жирні кислоти.

## ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ ПРИ РАССТРОЙСТВАХ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

### Обзор литературы

**Г.А. Анохина**, д. мед. н., профессор кафедры гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

В большинстве стран мира наблюдается непрерывное увеличение количества больных с расстройствами аутистического спектра (РАС). РАС определяется как гетерогенная группа нарушений развития нервной системы, которые имеют разнообразную этиологию, но характеризуются общими симптомами, связанными с нарушениями социального взаимодействия, коммуникации и поведения, и является результатом взаимодействия генетических и эпигенетических факторов.

При аутизме одним из безопасных методов предотвращения прогрессирования заболевания и улучшения функционального состояния центральной нервной системы и других органов является диетотерапия. При назначении питания следует рекомендовать исключить из употребления продукты промышленного производства, содержащие нежелательные ксенобіотики, алюминий, сою, эстрогены, пестициды, сахарозаменители, трансжирные кислоты. Питание больного РАС должно обеспечивать организм необходимым количеством энергии, пластических и регуляторных факторов, учитывать возраст и пищевую статус.

Большое значение имеет жировое питание беременных и кормящих женщин. Липиды являются основными структурными компонентами головного мозга. Содержание жирных кислот в мозге намного выше, чем в других органах. Особенно богат мозг ω-3-полиненасыщенными жирными кислотами. Содержание и соотношение отдельных классов липидов значительно изменяются в ходе развития и дифференцировки мозга. Наиболее интенсивно эти процессы протекают в раннем постнатальном онтогенезе, поэтому важным является обеспечение организма беременной ω-3-полиненасыщенными жирными кислотами. Обнаружено положительное влияние при РАС диеты с исключением глютена и казеина.

Важным для профилактики РАС является обеспечение организма женщины фолієвою кислотою до и во время беременности (до 12 недель беременности), что может предотвратить изменения нервно-поведенческих и эмоциональных навыков. При этом важна адекватная доза и форма фолієвої кислоти: применение больших ее доз так же опасно, как и дефицит. Избыток фолієвої кислоти приводит к снижению содержания эндогенных фолатов. Предпочтением следует отдать активной форме фолатов 5-метилтетрагідрофолата, поскольку он не вызывает блокировку фолатного метаболізма.

**Ключевые слова:** расстройства аутичного спектра, питание, фолаты, фолієвая кислота, ω-3-полиненасыщенные жирные кислоты.

## FEATURES OF THE NUTRITION FOR THE AUTISM SPECTRUM DISORDERS

### Literature review

**G.A. Anokhina**, MD, professor of the Department of Gastroenterology, Dietetics and Endoscopy, P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

In most countries of the world there is a continuous increase in the number of patients with autism spectrum disorders (ASD). ASD is defined as a heterogeneous group of disorders of the nervous system development, which have a diverse etiology, but characterized by common symptoms associated with impaired social interaction, communication and behavior, and is the result of the interaction of genetic and epigenetic factors.

Diet therapy of autism is one of the safest methods to prevent the progression of disease and improve the functional state of the central nervous system and other organs. It should be recommended that industrial products containing unwanted xenobiotics, aluminum, soy, estrogens, pesticides, sweeteners, trans fatty acids be excluded from use. The nutrition of a patient with ASD should provide the body with the necessary energy, plastic and regulatory factors, take into account age and nutritional status.

Fatty nutrition of a pregnant and lactating woman is important. Lipids are the main structural components of the brain. The content of fatty acids in brain is much higher than in other organs. Brain is especially rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids. The content and ratio of individual classes of lipids significantly change during the development and differentiation of brain. These processes occur most intensively in early postnatal ontogenesis, therefore it is important to provide the pregnant woman with omega-3 polyunsaturated fatty acids. A positive effect was found in ASD diets with the exception of gluten and casein.

It is important for the prevention of ASD to provide a woman with folic acid before and during pregnancy (up to 12 weeks of pregnancy), which can prevent changes in neuro-behavioral and emotional skills. An adequate dose and form of folic acid is important. A large dose of it is as dangerous as its deficiency. An excess of folic acid leads to a decrease in the content of endogenous folates. Preference should be given to the active form of folate 5-methyltetrahydrofolate, since it does not cause a blockage of folate metabolism.

**Keywords:** autism spectrum disorders, nutrition, folates, folic acid, omega-3 polyunsaturated fatty acids.