**КОНГРУЭНТНОСТЬ И ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ ИММУННОЙ И НЕРВНОЙ СИСТЕМ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО И ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРОВ**

CONGRUENCE AND PHENOTYPIC PLASTICITY OF IMMUNE AND NERVOUS SYSTEMS IN CHILDREN WITH AUTISM AND SCHIZOPHRENIA SPECTRUM DISORDERS

*Сокращенное название: Иммунные/нервные паттерны РАС и РШС*

*Immune/neural patterns of ASD and SSD*

*Ключевые слова:**цитокины, нейрогормоны, расстройства аутистического спектра, расстройства шизофренического спектра, дети, фенотипическая пластичность*

*Key words: cytokines, neurohormones, autism spectrum disorders, schizophrenia spectrum disorders, children, phenotypic plasticity*

Введение

В настоящее время накоплен большой фактический материал, свидетельствующий о тесном эволюционном родстве двух базовых систем – иммунной и нервной, которые прошли специализацию от общей мультифункциональной анцестральной клетки через процессы сегрегации и дивергенции функций между потомками клеток сестринских типов с последующим приобретением новых функций [7]. В итоге, были сформированы регуляторные системы, которые определяют все сферы жизнедеятельности организма человека: метаболизм, репродукция, рост и дифференцировка, адаптация к изменениям внешнего окружения и внутренней среды организма, и контролируют гомеостаз в контексте конкретных событий, в том числе социальной коммуникации и социальных взаимодействий, что свидетельствует об их высокой конгруэнтности [30, 34, 54].

Высокая степень интеграции между иммунной и нервной системами определяется существованием множества клеточных и молекулярных механизмов коммуникации между ними, прежде всего, с использованием общих сигнальных молекул: цитокинов, хемокинов, нейропептидов, нейротрансмиттеров, антител (в том числе аутоантител) и рецепторов к ним. Эксплуатация этих молекул позволяет периферической иммунной системе активировать функции мозга, а мозгу – исполнять иммунорегуляторную роль [8, 12].

Данные последних лет свидетельствуют, что продукция иммунорегуляторных цитокинов в мозге является чрезвычайно важным физиологическим процессом для функций мозга, опирающихся на синаптическую пластичность, таких как обучение и память [12, 18, 31, 32, 34, 37, 52].

В спокойном, физиологическом состоянии, лейкоциты адаптивной иммунной системы (в частности, Т-лимфоциты, аутореактивные к антигенам мозга собственного организма) из периферических компартментов поступают по путям коммуникации (которые входят в дренажные пути мозга) [29, 34, 43] к определенным территориям мозга, отделенным от паренхимы: хороидальную систему, менингеальные оболочки, периваскулярные пространства внутри паренхимы мозга, в которых реактивируются и выступают нейропротекторами – «физиологической частью иммунного надзора» [21, 22]. Как отмечает ряд авторов [22, 32, 33], существует два основных пути, по которым определенные субпопуляции иммунных клеток, обладающих специфическими молекулярными механизмами прохождения физиологических барьеров, достигают своих ниш. В менингеальных оболочках – по менингеальным сосудам крови или, альтернативно, через хороидальную систему, которая располагается внутри каждого желудочка мозга и представляет собой сосудистое сплетение, эпителиальные клетки которого продуцируют спиномозговую жидкость (СМЖ) путем фильтрации из крови [22, 33, 43]. Чтобы попасть в менингеальные оболочки иммунные клетки из сосудов крови хороидального сплетения должны пересечь эндотелиальный барьер, затем эпителиальный барьер хороидальной системы, эпителиальные клетки которой финистрированы, войти в СПЖ, и на последнем этапе пересечь кровь-лептоменингеальный барьер [22, 47]. Недавние исследования продемонстрировали, что через менингеальные сосуды (в том числе лимфатические) в менингеальные структуры поступают не только Т-лимфоциты, но и другие типы иммунных клеток: В-лимфоциты, гранулоциты, моноциты, макрофаги, дендритные и тучные клетки [33, 34, 36]. Более того, в отсутствии Т-лимфоцитов менингеальные миелоидные клетки приобретают провоспалительный фенотип, продуцируя IL-1β, IL-12 и TNF-α [31]. Все перечисленные анатомические ниши мозга являются функционально отдельными компартментами, в которых, в соответствии с типами сайт-специфических популяций антиген-презентующих клеток, поддерживаются различные типы иммунитета, в том числе протективного аутоиммунитета [4] и регуляторно-адаптивного, и обеспечивается функциональная активность самого мозга через позитивную регуляцию нейропластичности и нейрогенеза, процессов обучения, памяти и поведения, и тканевое ремоделирование [12, 18, 31, 37, 52].

Так, например, аутореактивные к антигенам нервной ткани CD4 Т-лимфоциты, проживающие в менингеальтных оболочках, секретируют IL-4, который облегчает процессы обучения и памяти, предотвращая провоспалительную дифференцировку резидентных миелоидных клеток в ответ на обучение-ассоциированный стресс [19]. IFN-γ, секретируемый в малых дозах аутореактивными Т-лимфоцитами, демонстрирует различные эффекты в зависимости от фенотипа иммунной ниши: в менингеальных оболочках – выраженные положительные эффекты на нейронные дуги, ассоциированные с социальным поведением [23], а в сосудистом сплетении (choroid plexus) – принимает участие в экспрессии памяти и в нейрогенезе гиппокампа [11]. Более того, группа авторов [14], представила экспериментальные доказательства об инициации цитокинами, секретируемыми Тх17-лимфоцитами (участниками адаптивного ответа беременной матери на развитие мозга плода), структурных изменений в коре головного мозга и инициацию ненормального аутизм-подобного поведения у потомства.

Совершенно очевидно, что многофункциональная коммуникация двух систем должна проходить, как подчеркивает ряд авторов [12, 18, 31, 34, 52], в условиях гомеостатического эволюционного компромисса: с одной стороны, мозг нуждается в иммунологической поддержке своих жизненно важных функций при сохранении деликатных структур, а с другой – он должен осуществлять контроль за уровнем активности/повреждающей способности лейкоцитов адаптивной иммунной системы внутри мозга и лимитировать их проживание «функциональными иммунными нишами», ограниченными от паренхимы, но расположенными достаточно близко для реализации эффектов иммунной системы на функции мозга/ЦНС.

В соответствии с новыми взглядами на пути и принципы коммуникации периферической адаптивной иммунной системы и ЦНС можно предполагать, что дезинтеграция/дезорганизация путей и структур партнеров могут лежать в основе таких нейропсихиатрических нарушений, как расстройства аутистического спектра (РАС) и расстройства шизофренического спектра (РШС) [5, 13, 16]. Недавно высказано предположение, что большие нарушения психического здоровья, такие как шизофрения, депрессия и, возможно, РАС, ассоциированы с процессами дестабилизации иммунной системы, хотя до конца не ясны отношения – причина/эффект [29, 42].

Обе патологии относят к нарушениям нейроразвития, но этиология их неизвестна, а понимание патофизиологических механизмов их развития, как подчеркивают исполнители проекта PcychENCODE Consortium [25], запаздывает по сравнению с другими областями биомедицины. Диагностика РАС и РШС опирается на поведение пациента и на характеристику клинических симптомов/синдромов, демонстрирующих высокую гетерогенность и общность, между этими расстройствами, также, как и общность факторов риска, что отражается в сложности их сепарации друг от друга [8, 13, 16]. Исследования показывают, что значительная пропорция детей с диагнозом РАС в последующем демонстрирует симптомы РШС, в том числе слуховые и зрительные галлюцинации, подобно больным с острым психозом при шизофрении, со степенью конверсии 34,8% [38]. В то же время, подростки с детской атакой шизофрении (в возрасте до 13 лет) в 28% случаев презентуют коморбидность по РАС [44].

На поведенческом уровне психопатические черты – дефициты социальных взаимодействий и познавательных способностей, нарушения эмоционального процессинга при низкой реактивности к сенсомоторным стимулам и недостаточности исполнительных функций, присущи обоим расстройствам. Все эти черты не закреплены константными диагностическими паттернами, а демонстрируют индивидуальную гетерогенность в своей презентации, как отражение фенотипической пластичности в условиях индивидуальной жизни, и, как отмечают некоторые авторы [9, 10, 17, 45, 49], нередко распределены между нормой и патологией, что еще больше затрудняет диагностику РАС и РШС.

Связь между РАС и РШС существует не только на клиническом уровне, но и на патофизиологическом и этиопатогенетическом [8, 16, 55]. Установлено, что степень наследования этих расстройств у каждого оценивается в рамках: 25-33% для РШС и 49% для РАС [41]. Сравнение результатов генетического скрининга продемонстрировало наличие их генетической общности в пределах от 15 до 25% [55]. В этом контексте количество генов-кандидатов, которые могут выступать в качестве причины, предиспозиции или увеличить риск РАС/РШС, колеблется от нескольких сотен до 1000 [15, 16, 55]. В итоге, хотя генетические факторы и играют важную роль в возникновении таких нарушений, но они не полностью определяются генами. Возможно, более корректно рассматривать взаимодействия ген-окружение в контексте различий в истории жизни индивидуума с опорой на эпигенетику.

В свете представленных данных поиск путей сепарации РАС от РШС приобретает особую значимость при изучении расстройств нейроразвития у детей. Мы предположили, что оценка показателей активности иммунной и нейроэндокринной систем на периферии и их корреляций между собой может презентовать информативные величины их коммуникации в контексте РАС и РШС. В качестве обоснования для такого предположения могут служить многочисленные данные не только о тесном родстве их функциональных характеристик: пластичность, стабильность, рекомбинации связей, регенерация, отбор информации в синапсах и т.д., но и о путях коммуникации. Месседжи, освобождаемые на периферии иммунными клетками (в частности, цитокины) несут к мозгу и/или ассоциированным структурам информацию не только о состоянии гомеостаза иммунной системы в условиях изменения внутренней среды организма и внешнего окружения, но и о характере (типе) иммунного ответа на них [12, 18]. Такой ход событий позволяет мозгу контролировать и генерировать нейроэндокринные ответы, вовлекая освобождение медиаторов, таких как гормоны, нейропептиды и нейротрансмиттеры, которые в сетевом взаимодействии с ауторегуляторными иммунными механизмами, способны оказывать коллегиальное влияние на иммунную реактивность [12, 18, 40, 52].

Цель исследования: выделить показатели периферической активности иммунной и нейроэндокринной систем и их интеграции для использования в качестве информационных узлов конгруэнтности и фенотипической пластичности этих систем у детей с расстройствами аутистического спектра в сравнении с детьми с расстройствами шизофренического спектра.

Материалы и методы

Обследовано 82 ребенка (64 мальчика (78,0%) и 18 девочек (22,0%), средний возраст 6,4±0,3 года) с РАС, проходившими немедикаментозную реабилитацию в социально-реабилитационном центре «Здоровье», г. Челябинск. Все дети с РАС имели диагнозы в соответствии с МКБ-10: детский аутизм (F84.0), атипичный аутизм (F84.1) и задержка психоречевого развития с аутистически подобным поведением (F83.1). В качестве контрольной группы в исследование включено 9 детей с РШС (5 мальчиков (55,6%) и 4 девочки (44,4%), средний возраст 14,7±1,2 года), находящихся на диспансерном учете в Областной клинической специализированной психоневрологической больнице № 1, г. Челябинска с диагнозами: сенестопатическая шизофрения (F20.8) и шизоаффективное расстройство, маниакальный тип (F25.0). Во вторую контрольную группу вошли 45 типично развивающихся детей (ТРД, 32 мальчика (71,7%) и 13 девочек (28,9%)) дошкольного и младшего школьного возраста (средний возраст 8,9±0,3 года). В исследование не были включены дети в периоды болезни и ранней ремиссии после острых респираторно-вирусных заболеваний. У всех родителей получено информированное согласие, разрешающее проведение лабораторного исследования и использование его результатов в научной работе. Работа одобрена этическим комитетом Челябинского государственного университета (протокол № 1 от 16.05.2016 г.).

У всех детей установлены уровни 14 показателей иммунной и нейроэндокринной систем в циркуляции. Концентрацию цитокинов: интерлейкина-6 (IL-6), IL-1β, IL-10, интерферона-гамма – IFN-γ, фактора некроза опухолей-альфа TNF-α (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск); нейрогормонов: окситоцина («Peninsula Laboratories International», США), дофамина, адреналина, норадреналина («IBL International», Германия), кортизола (ООО «Хема», Россия), адренокортикотропного гормона – АКТГ («Biomerica», Германия), серотонина («IBL International», Германия) и метаболитов: триптофана и кинуренина («Immundiagnostik AG», Германия) определяли в плазме крови методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе Multiscan EX («Labsystems», Финляндия).

В ходе статистической обработки данных использовали порядковые статистики и критерии: для оценки центральной тенденции – расчет среднего значения и ошибки среднего (M±m), для оценки значимости межгрупповых различий – критерий Стьюдента. Во всех случаях различия и зависимости считали статистически значимыми при *Р*≤0,05. Для оценки интеграции иммунной и нейроэндокринной систем у детей с РАС был применен многомерный эксплораторный анализ методом нелинейных главных компонент по алгоритму CATPCA. Для приведения значений к нормальному распределению данные обрабатывались как количественные показатели с последующим ранжированием. Для поиска значимых различий между группами РАС и РШС/ТРД по результатам анализа нелинейных главных компонент для каждого ребенка, включенного в исследование, были рассчитаны индивидуальные величины каждой Главной компоненты (ГК) и проведен однофакторный дисперсионный анализ. Все расчеты и графические построения выполнены в пакетах SPSS for Windows (v. 18.0., SPSS Inc.) и KyPlot (v.5.0 beta 15; Yochioka, 2002).

Результаты

**Сравнительный анализ периферических уровней некоторых показателей иммунной и нейроэндокринной систем у детей с РАС, РШС и ТРД**

Результаты оценки уровней 14 показателей иммунной и нейроэндокринной систем в плазме крови обследованных детей представлены в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОЙ И НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА В СРАВНЕНИИ С ДЕТЬМИ С РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА (M±m)

Как видно из таблицы 1, у детей с РАС уровень всех исследованных провоспалительных цитокинов в плазме крови не имеет статистически значимых различий, а концентрация противовоспалительного цитокина – IL-10 значимо снижена по сравнению с ТРД. У детей с РШС в циркуляции обнаружены высокие значения цитокинов: IL-6 и IFN-γ, и низкие – IL-1β, TNF-α и IL-10 по сравнению с группами РАС и ТРД (табл. 1).

Концентрации в плазме базовых нейрогормонов, отвечающих за социальную адаптацию (окситоцина, дофамина, адреналина, норадреналина, кортизола, АКТГ), у детей с РАС соответствуют физиологической норме. Для детей с РШС характерны значимо низкие уровни дофамина и адреналина по сравнению с аналогичными показателями групп детей с РАС и дофамина по сравнению с ТРД (табл. 1).

Уровень серотонина не отличается среди детей трех исследуемых групп, но значимые различия выявлены для ключевых метаболитов его синтеза/распада: для РАС характерны промежуточные значения основного прекурсора серотонина – триптофана, и промежуточного продукта распада триптофана – кинуренина, по сравнению с контрольными группами. Так, концентрация триптофана в плазме крови детей с РАС значимо ниже, чем у ТРД, но выше аналогичного показателя детей с РШС. Наоборот, системные уровни кинуренина при РАС значимо высокие, по сравнению с ТРД, но низкие по сравнению с детьми с РШС (табл. 1).

**Поиск узлов конгруэнтности и фенотипической пластичности иммунной и нейроэндокринной систем у детей с расстройствами аутистического спектра**

Чтобы оценить изменение не только отдельных показателей, но и особенности сетевого взаимодействия иммунной и нейроэндокринной регуляторных систем в группах детей с РАС, РШС и ТРД нами применен многомерный эксплораторный анализ методом нелинейных главных компонент (табл. 2, рис.1).

ТАБЛИЦА 2. МАТРИЦА ФАКТОРНЫХ НАГРУЗОК ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОЙ И НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМ ДЕТЕЙ С РАС, РШС И ТРД, ПОЛУЧЕННАЯ В ХОДЕ НЕЛИНЕЙНОГО АНАЛИЗА ГЛАВНЫХ КОМПОНЕНТ

В результате анализа получены четыре паттерна взаимосвязанных показателей (Главных компоненты, ГК). ГК 1 объясняет 29% общей дисперсии показателей и отражает высокий уровень интеграции иммунной и нейроэндокринной систем на периферии. В нее входят показатели всех исследуемых цитокинов, образующие корреляционные связи высокой и средней силы внутри системы и межсистемные связи с нейромедиаторами: дофамином, адреналином, АКТГ, а также прекурсором серотонина – триптофаном (табл. 2). Остальные три ГК (ГК2, ГК3, ГК4) объясняют менее 10% общей дисперсии каждая и включают по два-три показателя изученных систем, которые, вероятно, могут определять не отдельные процессы, а их части, что создает трудности для их интерпретации (табл. 2).

Однофакторный дисперсионный анализ каждой ГК позволил обнаружить, что группы детей с РАС, РШС и ТРД значимо отличаются по степени выраженности ГК1. Для визуализации этих различий нами построена ординационная диаграмма (рис.1).

Рисунок 1. Ординационная диаграмма взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем у детей с РАС, РШС и ТРД по результатам метода нелинейных главных компонент.

Как видно из рисунка 1, взаимосвязанные показатели, вошедшие в ГК 1, четко разделены на два кластера, противопоставленные друг другу. Первый кластер (отрицательные корреляции, область отрицательных значений оси Х) включает в себя показатели IL-1β, TNF-α, IL-10, нейромедиаторов и триптофана. Второй кластер (положительные корреляции, область положительных значений оси Х) образуют только два цитокина: IL-6 и IFN-γ Эти кластеры демонстрируют особенности нейроиммунных взаимодействий, характерные для ТРД и детей с РШС:

кластер 1 – ТРД, (область отрицательных значений оси Х) – сильные внутри и межсистемные связи между показателями всех нейромедиаторов и цитокинов, возможно отражающие интеграцию иммунной и нейроэндокринной систем.

и кластер 2 – дети с РШС (область положительных значений оси Х) – демонстрирует наличие сильных связей только между двумя показателями системы цитокинов: IL-6 и IFN-γ, и полное отсутствие корреляций между показателями иммунной и нервной систем (рис 1).

Группа детей с РАС обладает выраженной фенотипической гетерогенностью, в результате, в зависимости от показателей и связей, характеризующих уровни активности иммунной и нейроэндокринной систем, презентует 2 кластера: один (подгруппа 1), расположенный в области отрицательных значений, является перекрывающимся с ТРД, другой (подгруппа 2) – в области положительных значений, составляет общий кластер с показателями детей с РШС (рис.1).

**Выявление особенностей показателей иммунной и нейроэндокринной систем в подгруппах детей с РАС**

Для подтверждения фенотипической гетерогенности группы детей с РАС, мы разделили ее на две подгруппы в соответствии с кластеризацией, полученной в анализе главных компонент, и оценили уровни цитокинов и нейрогормонов в плазме крови детей этих подгрупп (табл. 3).

ТАБЛИЦА 3. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОЙ И НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМ В ПОДГРУППАХ ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА (M±m)

Результаты, представленные в таблице 3, подтвердили наши предположения:

1. Дети с РАС (подгруппа 1) – сравнение с ТРД. Показатели цитокинов и нейрогормонов в плазме крови не отличаются от аналогичных показателей ТРД, за исключением уровней адреналина, АКТГ, кинуренина, которые значимо повышены, и триптофана, который снижен у детей с РАС (табл. 3).
2. Дети с РАС (подгруппа 2) – сравнение с РАС (подгруппа 1). Показатели цитокинов: IL-1β и TNF-α существенно ниже, а IL-6 и IFN-γ – выше по сравнению с детьми с РАС (подгруппа 1). Показатели нейрогормонов: дофамина, адреналина, кортизола, серотонина, а также триптофана – снижены по отношение к подгруппе 1 (РАС) (табл. 3).
3. Дети с РШС – сравнение с показателями детей с РАС 1 и 2 подгрупп. РШС – РАС (подгруппа 1) – практически все показатели несут отличия. У детей с РШС: цитокины – значимо высокие показатели IL-6 и IFN-γ на фоне низких IL-1β и TNF-α и IL-10; нейрогормоны – низкие: дофамин, адреналин, кортизол, а также триптофан. РШС – РАС (подгруппа 2) – равнозначность всех показателей за исключением двух: дофамин и триптофан выше в подгруппе 2 (РАС) (табл. 3).

Обсуждение

Несмотря на большое внимание к РАС и РШС, этиология этих патологий до конца неясна, и, вероятно, включает в себя сложные взаимодействия между генетическими, эпигенетические и экологическими факторами. В настоящее время высказано предположение, что иммунная дисфункция может способствовать прогрессии РАС и РШС, однако механизмы такого воздействия остаются не изученными [29, 42]. Поэтому нами была предпринята попытка комплексной оценки показателей основных регуляторных систем – иммунной и нейроэндокринной у детей с РАС и РШС.

Полученные нами данные свидетельствуют об отсутствии у детей с РАС провоспалительного потенциала цитокинов на периферии. Такие же результаты были получены рядом исследователей [39, 46], которые не обнаружили значительных различий в цитокиновом профиле между детьми с РАС и их типично развивающимися сибсами. Другая группа авторов [51], сообщила о повышении в циркуляции только уровня IL-8 по сравнению с детьми контрольной группы. В настоящее время вопрос о провоспалительном статусе детей с РАС находится в стадии пролонгированной дискуссии, т.к. часть исследователей приводит результаты о расширенном представительстве провоспалительных цитокинов на периферии [6, 27].

Для детей с РШС характерна особая траектория распределения уровней цитокинов, в частности – высокие уровни IL-6 и IFN-γ, и низкие – IL-1β, TNF-α и IL-10 по сравнению с группами РАС и ТРД. Известно, что IL-6 способен снижать воспалительный ответ за счет уменьшения продукции IL-1β и TNF-α и даже индуцировать анти-воспалительные эффекты в условиях, когда его активация проходит без сопутствующей активации IL-1β и TNF-α. Более того, эти эндогенно-продуцируемые цитокины, похоже, играют оппозитную роль в обучении и памяти: IL-1β – поддерживает, а IL-6 ингибирует эти процессы [18, 26, 35]. Что касается высоких уровней IFN-γ в плазме крови детей с РШС, то они способны оказать неблагоприятные последствия в ЦНС, в т.ч. выраженные воспалительные изменения, вплоть до дегенеративных процессов при переключении иммунных ответов на Т-х1 клеточный тип. Кроме того, ЦНС-аутореактивные Т-лимфоциты могут активироваться в периферических иммунных компартментах нейротрофические вирусами, которые поражают системные компартменты, что индуцирует провоспалительный Тх1-ответ. Активировать аутореактивные Т-лимфоциты могут «чужеродные» мимотопы ЦНС-аутоантигенов (с большой долей вероятности, поставляемые микробными сообществами кишечника). Такие активированные лимфоциты, направляясь в ЦНС, могут использовать аберрантные или классические пути и вызывать аутоиммунные нарушения [28, 29, 34, 52].

Интеграция иммунной и нервной систем у детей с РАС, РШС и ТРД была оценена с помощью эксплораторного анализа методом нелинейных главных компонент, который позволяет одновременно изучать изменение набора характеристик, выявляя комплексные взаимосвязи различных показателей, структуру и характер взаимосвязей между ними, что способствует лучшему пониманию патофизиологии сложных заболеваний [3]. Нами была продемонстрирована высокая гетерогенность группы детей с РАС – выделение среди детей с РАС новых подгрупп, родственных по показателям и связям двух регуляторных систем: одна составляла общий кластер с ТРД (РАС (55 детей) – ТРД), другая – с РШС (РАС (27 детей) – РШС).

Общность показателей и связей иммунной/нейроэндокринной систем РАС и ТРД и РАС и РШС, позволяет говорить о конгруентности систем. Более того, можно предположить, что дети c РАС в составе ТРД презентуют не столько поломку/нарушения этих регуляторных систем, сколько дисфункцию фенотипической пластичности, определяемой генотипом, историей жизни, полом, возрастом, метаболизмом и, в свете современных данных, огромной интегральной составляющей нашего макроорганизма – микробными симбионтами [2, 50]. Ранее нами было показано, что уровни социальной коммуникации/поведения у детей с РАС ассоциированы с реконструкцией микробного сообщества тонкого кишечника [1]. Именно фенотипическая пластичность является основой адаптивной пластичности, обеспечивающей развитие новых сетей взаимодействия/коммуникации регуляторных систем в условиях окружения для соответствия им [20].

В условиях техногенной революции, экологических катастроф, дезорганизации социальных связей, в том числе роста процессов урбанизации, миграции, изменениий социально-экономического статуса эмигрантов [48], деструкций микробных сообществ окружающей среды и организма человека (его симбионтов) [24], возрастания агрессивности на фоне роста виртуальных социальных отношений/взаимосвязей [53] вероятно, происходит, как мы предполагаем, дезинтеграция коммуникации иммунной и нейроэндокринной систем как форма адаптации к новым условиям окружения, что находит свое отражение в росте РАС на фоне отсутствия роста кривой заболеваемости РШС [34].

Однако все отмеченное нами не исключает, что некоторые формы РАС, по существу относятся к нарушениям, возможно, как группа детей с РАС, близкая по большинству параметров к РШС (как показано нами) – шизотипический фенотип.

Сегрегация дисфункции/поражений иммунной/нейроэндокринной систем при нейропсихиатрических нарушениях, прежде всего РАС и РШС, требует новых мультифункциональных комплексных подходов к оценке индивидуума на всех уровнях: организм, системы, клетки, молекулы, гены, через траекторию развития организма – пре-, постнатальный, подростковый, репродуктивный этапы, этап старения, и историю его жизни. Продемонстрированный нами феномен трансдиагностического кластрирования – выделения среди детей с РАС двух кластеров, один из которых имеет аналогию по уровням показателей и связей между иммунной и нейроэндокринной системами с ТРД, а другой – с детьми с РШС, может быть использован в качестве диагностического критерия в сегрегации двух расстройств.