

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ ПРИ РАССТРОЙСТВАХ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.А. Протченко¹, annprot@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-4333-4264>
А.В. Ненашева², nenashevaav@susu.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7579-0463>

¹ Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

² Южно-Уральский государственный университет, Челябинск, Россия

Аннотация. **Цель:** анализ современных данных о молекулярных механизмах влияния физической активности на экспрессию генов у лиц с расстройствами аутистического спектра (РАС) и воздействии физических упражнений на клинические проявления аутизма. **Материалы и методы.** Проанализированы литературные источники с использованием баз данных PubMed, Google Scholar, Scencedirect по исследованиям, опубликованным в научных журналах с 2007 по 2024 год. **Результаты.** Физическая активность усиливает экспрессию генов, положительно влияющих на проявления РАС через различные механизмы, включая изменение профиля микроРНК и паттернов метилирования ДНК, увеличение экспрессии BDNF, усиление биогенеза митохондрий. Изменяя профили микроРНК, физическая активность может косвенно влиять на экспрессию генов, связанных с РАС, в том числе тех, которые участвуют в нейрогенезе, синаптогенезе, миграции нейронов, окислительном стрессе, нейровоспалении. Например, miR-146a принимает участие в нарушении синаптической передачи при РАС, ингибировании миграции нейронов и усилении воспалительной реакции. После тренировки уровень циркулирующей miR-146a снижался на 49 %. Кроме того, miR-146a является перспективным диагностическим биомаркером и потенциальной терапевтической мишенью при РАС, учитывая его аномальную экспрессию как в тканях головного мозга, так и в жидкостях организма пациентов с РАС. Физическая активность оказывает заметное влияние на паттерны метилирования ДНК, потенциально модулируя экспрессию генов. Определенные локусы по всему геному аномально метилированы у людей с РАС по сравнению с контрольной группой. Эти изменения могут влиять на экспрессию генов, критически важных для нейроразвития и синаптической функции. Хотя точные механизмы и эффективные дозы, вызывающие значительные изменения в метилировании ДНК, остаются предметом продолжающихся исследований, имеющиеся данные подтверждают, что сочетание аэробных и силовых тренировок имеет важное значение для изменения структуры метилирования ДНК. Физические упражнения влияют на модификации хроматина BDNF, деметилирование ДНК промотора BDNF IV и фосфорилирование MeCP2 для стимуляции синтеза мРНК и белка BDNF. Увеличение уровня BDNF, важного нейротрофина, поддерживающего нейроны, после физической нагрузки может улучшить нейропластичность и снизить когнитивные и поведенческие нарушения при РАС. Также физическая активность ускоряет образование митохондрий, способствуя устойчивости клеток к активным формам кислорода в условиях повышенного окислительного стресса при РАС. **Заключение.** Экспрессия генов, связанных с РАС, модифицируется под воздействием физической активности, и корреляция этих изменений с результатами различных протоколов упражнений и их интенсивностью могут проложить путь к разработке индивидуальных рекомендаций по упражнениям, адаптированным к индивидуальным потребностям здоровья и стратегиям уменьшения проявлений заболевания.

Ключевые слова: РАС, физическая активность, BDNF, микроРНК, экспрессия генов, биогенез митохондрий, эпигенетические модификации

Для цитирования: Протченко А.А., Ненашева А.В. Исследование влияния физической активности на экспрессию генов при расстройствах аутистического спектра (обзор литературы) // Человек. Спорт. Медицина. 2024. Т. 24, № 3. С. 42–52. DOI: 10.14529/hsm240305

**INVESTIGATING THE EFFECTS OF PHYSICAL ACTIVITY ON GENE EXPRESSION
IN AUTISM SPECTRUM DISORDERS (REVIEW)****A.A. Protchenko**¹, annprot@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-4333-4264>**A.V. Nenasheva**², nenashevaav@susu.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7579-0463>¹ Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia² South Ural State University, Chelyabinsk, Russia

Abstract. Aim. This comprehensive review aims to dissect the molecular mechanisms through which physical activity influences gene expression in individuals with autism spectrum disorders (ASD), focusing on the effects on the clinical manifestations of autism. **Materials and methods.** A comprehensive literature review was conducted, encompassing studies published between 2007 and 2024, using databases such as PubMed, Google Scholar, and ScienceDirect. **Results.** The analysis reveals that physical activity enhances gene expression, thus mitigating ASD symptoms. Notably, it influences microRNA profiles and DNA methylation patterns, increases BDNF expression, and enhances mitochondrial biogenesis. Through the alteration of microRNA profiles, physical activity may indirectly affect the expression of ASD-related genes, including those involved in neurogenesis, synaptogenesis, neuronal migration, oxidative stress, and neuroinflammation. For example, miR-146a contributes to the disruption of synaptic transmission, inhibition of neuronal migration, and augmentation of the inflammatory response. After exercise, circulating miR-146a levels were reduced by 49%. Furthermore, miR-146a is a promising diagnostic biomarker and potential therapeutic target in ASD, given its abnormal expression in both brain tissue and body fluids of ASD patients. Physical activity has a marked effect on DNA methylation patterns, potentially modulating gene expression. Certain loci throughout the genome are abnormally methylated in people with ASD compared to controls. These changes may affect the expression of genes critical for neurodevelopment and synaptic function. Although the exact mechanisms and effective doses that cause significant changes in DNA methylation remain the subject of ongoing research, evidence supports that the combination of aerobic and strength training is important for altering DNA methylation patterns. Exercise affects BDNF chromatin modifications, BDNF exon IV promoter demethylation, and MeCP2 phosphorylation to stimulate BDNF mRNA and protein synthesis. Increased post-exercise levels of BDNF, an important neurotrophin that supports neurons, may improve neuroplasticity and reduce cognitive and behavioral impairment in ASD. Physical activity also accelerates mitochondrial biogenesis, promoting cellular resistance to reactive oxygen species under conditions of increased oxidative stress in ASD. **Conclusion.** Understanding the interplay between physical activity-induced gene expression modifications and their correlation with different exercise protocols and intensities is crucial. This provides a basis for the development of personalized exercise recommendations and strategies to reduce disease burden.

Keywords: ASD, physical activity, BDNF, microRNA, gene expression, mitochondrial biogenesis, epigenetic modifications

For citation: Protchenko A.A., Nenasheva A.V. Investigating the effects of physical activity on gene expression in autism spectrum disorders (review). *Human. Sport. Medicine.* 2024;24(3):42–52. (In Russ.) DOI: 10.14529/hsm240305

Введение. Аутизм – сложное и гетерогенное расстройство развития, характеризующееся стереотипным поведением, специфическими интересами, измененными социальными и коммуникативными навыками. Несмотря на высокую распространенность расстройств аутистического спектра (РАС), эффективных фармакологических методов лечения не было предложено [50]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что физические упражнения как нефармакологиче-

ское лечение эффективны при симптомах РАС, особенно если эти вмешательства введены в раннем возрасте [61].

На протяжении десятилетий были продемонстрированы многочисленные доказательства того, что различные физические упражнения положительно влияют на двигательные навыки [3] и снижают индекс массы тела у людей с РАС [39]. Было показано, что физическая активность улучшает социальное взаимодействие [59] и когнитивные функции [23, 28],

уменьшает неадаптивное [4] и стереотипное поведение [46]. Также сообщалось об улучшении академической вовлеченности [38], качества сна [52] и регуляции эмоций среди детей с РАС. В данной статье мы рассмотрим известные факты о молекулярных и клеточных биологических механизмах, которые лежат в основе воздействия физической активности на проявления РАС.

Цель исследования. Целью исследования является анализ современных данных о молекулярных механизмах влияния физической активности на экспрессию генов у лиц с РАС и воздействии физических упражнений на клинические проявления аутизма.

Материалы и методы. Проанализированы литературные источники с использованием баз данных PubMed, Google Scholar, Sciencedirect по исследованиям, опубликованным в научных журналах с 2007 по 2024 год.

Результаты. Было показано, что физические упражнения модулируют экспрессию микроРНК [6], которые, в свою очередь, регулируют большинство генов человека и участвуют в главных функциях клетки: пролиферации, дифференцировке, контроле клеточного цикла, репарации ДНК, апоптозе, иммунитете, стрессе, гомеостазе, старении, развитии и метаболизме [1]. МикроРНК – это небольшие некодирующие РНК, которые регулируют экспрессию генов посттранскрипционно путем связывания с 3'-нетранслируемой областью матричных РНК-мишеней (мРНК), что приводит к деградации мРНК или подавлению трансляции. Поскольку некодирующие РНК в основном нацелены на транскрипты и редко взаимодействуют напрямую с ДНК, они считаются неклассическими эпигенетическими путями [18]. Около половины всех известных микроРНК человека экспрессируются в головном мозге. Считается, что около 50 % генов человека регулируются данными молекулами [21]. Более того, микроРНК играют важную роль в развитии центральной нервной системы, выполняя свои функции в нейрогенезе, синаптогенезе и миграции нейронов. Следовательно, не является удивительным тот факт, что нарушение регуляции микроРНК [14, 15, 37] может привести к изменениям, наблюдаемым при РАС.

Недавний систематический обзор и мета-анализ показали, что уровни нескольких микроРНК, включая miR-451a, miR-144-3p, miR-23b, miR-106b, miR-150-5p, miR-320a,

miR-92a-2-5p и miR-486-3p, были значительно нарушены у лиц с РАС [12]. Семейство miR-181 связывают с многочисленными физиологическими системами и механизмами, которые нарушаются при РАС, включая синаптическую пластичность, митохондриальный биогенез, нейровоспаление, модуляцию TNF α , регуляцию иммунной системы, сигнальных путей mTOR и PTEN [11]. Другие микроРНК, такие как miR-19a-3p, miR-494, miR-142-3p, miR-3687 и miR-27a-3p, показали разную экспрессию в различных тканях и жидкостях организма пациентов с РАС, что указывает на их потенциал в качестве потенциальных биомаркеров. Измененная экспрессия микроРНК была обнаружена у лиц с другими сопутствующими психическими расстройствами, генетически схожими с аутизмом, включая синдром дефицита внимания и гиперактивности [44, 60], болезнь Альцгеймера [31]. Исследования подтверждают связь между микроРНК и аутизмом, предполагая, что микроРНК с повышенной регуляцией могут ингибировать экспрессию генов с пониженной регуляцией, связанных с нейрональными и синаптическими функциями [56].

Среди микроРНК, обнаруженных в различных исследованиях, miR-146a обладает наибольшими доказательствами в отношении РАС [58]. Было показано, что ее содержание значительно повышено в 3 исследованиях и в 4 различных типах тканей: стволовых клетках головного мозга [33], стволовых клетках обонятельного нейроэпителлия [35], лимфобластоидных клеточных линиях и первичных лимфобластах [48]. Генами-мишенями для данной микроРНК являются, среди прочих, NOTCH1, NLGN, GRIA3, SYT1, данные гены необходимы для развития и функционирования головного мозга [21]. Исследования показывают, что сверхэкспрессия miR-146a у пациентов с РАС индуцирует негативную регуляцию гена LIN28B, который кодирует белок, функция которого заключается в поддержании нейрональных предшественников на ранней стадии пролиферации нейробластов [36]. Кроме того, miR-146a участвует в негативной регуляции CDKN1A, CDKN3 и CDK1, которые кодируют белки, ответственные за контроль продолжительности фазы G1 клеточного цикла и поддержание равновесия между клетками-предшественниками и генерацией дифференцированных нейронов [36]. В эмбриональных стволовых клетках H9 человека сверх-

экспрессия miR-146a приводит к росту нейритов, усилению ветвления, дисбалансу между обновлением клеток-предшественников нейронов и дифференцировкой нейронов, что в конечном итоге может повлиять на дисфункцию мозга при РАС [36].

У пациентов с РАС на протяжении всей жизни наблюдаются признаки воспаления нервной ткани, нарушения иммунитета и изменения воспалительной реакции [27]. Экспрессия miR-146a способствует нейровоспалению в головном мозге, что указывает на ее роль в регуляции иммунной системы [58]. Активация макрофагов M1 ингибируется miR-146a, за счет подавления экспрессии гена NOTCH1, что приводит к повышенной способности макрофагов M2 к активации. Кроме того, miR-146a активирует PPAR γ , способствуя M2-поляризации [16]. Макрофаги M1 и M2 способствуют патогенезу воспаления и нейродегенеративных заболеваний [30]. Таким образом, miR-146a может стать потенциальной терапевтической мишенью для лечения воспалительных проявлений [58].

Другой интересной микроРНК является miR-155, которая воздействует на 77 генов риска аутизма [17]. miR-155 негативно влияет на функцию гематоэнцефалического барьера в условиях нейровоспаления, воздействуя на Claudin-1 и молекулы, критически важные для взаимодействия клеток с экстрацеллюлярным матриксом, включая Dock1 и Syntenin-1. Это означает, что микроРНК могут способствовать дисфункции адгезивных контактов ГЭБ и кишечного эпителиального барьера при РАС [19]. Также miR-155 была высоко экспрессирована в миндалевидном теле детей с РАС, что указывает на наличие локализованного воспаления в головном мозге [21]. Повышенный уровень miR-155 в миндалевидном теле может влиять на экспрессию генов, необходимых для его нормальной работы, что потенциально приведет к эмоциональным и социальным особенностям, наблюдаемым при аутизме.

Физическая активность, особенно длительные физические упражнения, значительно изменяют профили циркулирующих микроРНК в плазме крови. Нильсен и соавт. исследовали экспрессию микроРНК в ответ на интенсивную физическую нагрузку у молодых здоровых мужчин и обнаружили, что циркулирующая miR-146a снижалась сразу после тренировки. miR-155 была идентифицирована как

ключевой игрок в адаптивном ответе на физическую нагрузку, влияющий на процесс воспаления [40]. Противовоспалительные эффекты физических упражнений, опосредованные регуляцией микроРНК, могут способствовать снижению тяжести симптомов РАС.

Плавание как форма длительных физических упражнений может существенно повлиять на экспрессию циркулирующих микроРНК в плазме крови. В одном из исследований, опубликованном в *Frontiers in Physiology*, изучалось влияние длительных физических упражнений на циркулирующие микроРНК, сравнивались элитные спортсмены с опытом тренировок в синхронном плавании не менее 5 лет и студентки колледжа, не занимающиеся регулярными физическими упражнениями [24]. В ходе исследования было выявлено 380 микроРНК, экспрессирующихся по-разному в группе спортсменов по сравнению с контрольной группой, при этом 238 микроРНК были активированы с повышенной активностью, а 142 – с пониженной. Среди пяти наиболее распространенных микроРНК в группе спортсменов были hsa-miR-451a, hsa-miR-486, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-423-5p и hsa-let-7b-5p. Исследование показало, что плавание значительно изменяет профили микроРНК в плазме крови у здоровых молодых женщин.

Согласно исследованиям, физическая активность, в частности аэробные упражнения, модулирует экспрессию miR-124 в гиппокампе взрослых крыс-самцов [32]. miR-124 известна своей ролью в развитии нейронов и синаптической пластичности, процессах, имеющих решающее значение для обучения и памяти. Это исследование дополняет растущее количество фактических данных, свидетельствующих о сложных взаимодействиях между физической активностью, экспрессией микроРНК и функционированием мозга. Другая микроРНК miR-132 играет важную роль в синаптической пластичности и развитии нейронов. Эта микроРНК участвует в морфогенезе дендритов, синаптической пластичности, формировании памяти и регуляции экспрессии нейротрофического фактора мозга (BDNF). Сообщалось, что физические упражнения изменяют уровень miR-132, что может улучшить когнитивные функции и способность к обучению при РАС [18]. Хотя конкретные механизмы, посредством которых физические упражнения влияют на экспрессию miR-132 и ее последующее воздействие на уровни

BDNF, еще предстоит полностью выяснить, эти данные указывают на потенциальную связь между физической активностью, регуляцией miR-132 и последствиями для психического здоровья.

Физические нагрузки предположительно влияют на микроРНК, но на данный момент имеется мало информации о людях с РАС. Доза физической нагрузки, а также индивидуальные различия, по-видимому, влияют на уровень микроРНК после тренировки. Понимание взаимосвязи РАС и физических нагрузок и их совместного воздействия на микроРНК позволит лучше планировать программы физических упражнений, оценивать преимущества или риски, связанные с физическими упражнениями, и даже оптимизировать лечение заболеваний. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования в популяции лиц с РАС с целью изучения различных физических нагрузок, доз и роли микроРНК.

Митохондриальная дисфункция при РАС все чаще признается в качестве важного фактора, который влияет на симптомы и патофизиологию расстройства [5]. Митохондриальная дисфункция затрагивает множество высокоэнергетических систем органов, таких как центральная нервная система, мышечная система и желудочно-кишечный тракт, – области, которые часто поражаются у людей с РАС [10]. Дисфункция митохондрий может привести к увеличению выработки активных форм кислорода (АФК) и ослаблению антиоксидантной защиты, усугубляя окислительный стресс. Этот повышенный окислительный стресс еще более ухудшает функцию митохондрий, создавая порочный круг.

Исследователи обнаружили высокую плотность липофусцина в областях коры головного мозга, связанных с коммуникацией, у людей с диагнозом РАС. Гранулы липофусцина состоят из окислительно-модифицированных белков, липидов и металлов. Повышенный уровень липофусцина рассматривается как маркер сильного оксидативного стресса и потенциального повреждения нейронов [53]. Было выявлено значительное снижение уровней восстановленного глутатиона и его отношения к окисленному глутатиону, а также значительное повышение маркеров окислительного повреждения белков (3-нитротирозин) и окислительного повреждения ДНК (8-оксо-дезоксигуанозин) как в мозжечке, так и в поле Бродмана 22 у лиц с РАС по

сравнению с контрольной группой [42]. Поле Бродмана 22, в задней части которого находится зона Вернике, играет решающую роль в понимании речи. Аномалии в данном участке связывают с языковыми и коммуникативными нарушениями, которые часто наблюдаются у людей с РАС. Наблюдаемые окислительные повреждения и воспаление в определенных областях мозга могут способствовать нарушению развития нервной системы и поведенческим особенностям, связанным с РАС.

Регулярная физическая активность повышает антиоксидантную способность организма за счет усиления экспрессии генов, кодирующих антиоксидантные ферменты. Регуляция осуществляется через редокс-чувствительные факторы транскрипции, такие как NRF2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) и другие. Факторы транскрипции – белки, которые связываются с ДНК и индуцируют либо подавляют транскрипцию мРНК [49]. Доступ транскрипционных факторов к определенным последовательностям ДНК частично контролируется структурой хроматина, при этом ремоделирование за счет уплотнения гистонов снижает скорость транскрипции. В обычных условиях NRF2 изолируется в цитоплазме белком Keap1, который нацелен на деградацию NRF2. Однако в условиях физической нагрузки NRF2 диссоциирует от Keap1, перемещается в ядро и связывается с элементом антиоксидантного ответа (ARE) в промоторных областях генов-мишеней. Это связывание инициирует транскрипцию антиоксидантных ферментов, включая супероксиддисмутазу, каталазу и глутатионпероксидазу, повышая способность клеток нейтрализовать АФК [7, 43]. Более того, вызванные физической нагрузкой изменения в экспрессии микроРНК (miR-21 и miR-146a) также могут воздействовать на экспрессию генов, участвующих в системе антиоксидантной защиты.

В ответ на физическую нагрузку окислительная способность митохондрий в скелетных мышцах увеличивается за счет скоординированной экспрессии митохондриальных белков в процессе, называемом митохондриальным биогенезом. Ключевым фактором транскрипции, участвующим в биогенезе митохондрий, является PGC-1 α (рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом). PGC-1 α активируется физической активно-

стью и координирует экспрессию многочисленных генов, участвующих в репликации, транскрипции и трансляции митохондриальной ДНК, а также ферментов, необходимых для окислительного фосфорилирования и окисления жирных кислот. TFAM (транскрипционный фактор А митохондрий) – мишень PGC-1 α , необходим для транскрипции и репликации митохондриальной ДНК, его экспрессия повышается после физической активности. Физическая активность активирует факторы транскрипции FOXO (Forkhead box O), которые играют ключевую роль в регуляции экспрессии генов, участвующих в апоптозе, прогрессировании клеточного цикла, репарации ДНК и устойчивости к окислительному стрессу. Активация факторов FOXO с помощью физических упражнений может повысить сопротивляемость и продолжительность жизни клеток [49]. Активация данных транскрипционных факторов в ответ на сигналы физической нагрузки приводят к транскрипции генов, кодирующих митохондриальные белки, увеличивается антиоксидантная способность организма, что является важным в условиях повышенного уровня окислительного стресса у лиц с РАС.

На экспрессию генов также влияют эпигенетические модификации. Например, процесс метилирования ДНК, характеризующийся добавлением метильной группы к молекуле ДНК, регулирует экспрессию генов без изменения нуклеотидной последовательности. Было обнаружено, что определенные локусы по всему геному аномально метилированы у людей с РАС по сравнению с контрольной группой [51]. Эти изменения могут влиять на экспрессию генов, критически важных для нейроразвития и синаптической функции [34]. Геномные исследования выявили корреляции между гиперметилированием и гипометилированием у лиц с РАС, что указывает на широко распространенную эпигенетическую дисрегуляцию. В целом у пациентов с РАС и на животных моделях было выявлено множество дифференциально экспрессируемых и функционально значимых генов некодирующей РНК и общие эпигенетические нарушения. На уровне животных были получены предварительные доказательства взаимосвязи между эпигенетической регуляцией и социальным поведением.

Систематический обзор показал, что физические упражнения могут существенно вли-

ять на паттерны метилирования ДНК. Изменения в экспрессии генов, связанные с адаптацией к физическим нагрузкам, могут частично регулироваться эпигенетическими модификациями, которые либо активируют, либо подавляют гены [8]. Однако в обзоре также отмечается неоднородность результатов различных исследований, которая может быть обусловлена различиями в демографии участников, факторах вмешательства (таких как тип, интенсивность и продолжительность физических упражнений), методах измерения и изучаемых геномных контекстах. Несколько исследований выявили, что регулярные аэробные упражнения снижают уровень метилирования ДНК различных генов [2, 20, 25]. Показано, что капилляры мозга оказывают положительное влияние на психическое здоровье и поступление факторов роста в нейрогенные ниши. Факторы роста (например, VEGF, GDF11, BDNF) активируют клеточные пути выживания и вызывают транскрипцию генов, поддерживающих нейропластичность. Физические упражнения влияют на модификации хроматина BDNF, деметилирование ДНК промотора BDNF IV и фосфорилирование MeCP2 для стимуляции синтеза мРНК и белка BDNF [13].

BDNF играет ключевую роль в создании новых нейронов и формировании синапсов, способствует выживанию существующих нейронов и влияет на их дифференцировку. BDNF влияет на высвобождение нейромедиаторов и экспрессию их рецепторов, влияя на баланс возбуждающих и тормозящих сигналов. Повышенный уровень BDNF связан с улучшением памяти и способности к обучению, и он считается ключевым фактором при различных нарушениях развития нервной системы и нейродегенеративных заболеваниях [41]. Некоторые исследования показали низкие уровни BDNF у лиц с РАС [26]. В других исследованиях выяснили, что уровни BDNF у пациентов с аутизмом в возрасте до шести лет значительно выше, чем уровни BDNF у пациентов с аутизмом старше шести лет. Одно из исследований показало отрицательную связь между экспрессией BDNF и возрастом [22].

Нейротрофические факторы, как правило, усиливаются при физической нагрузке, и сообщается об экспрессии BDNF в некоторых участках головного мозга, особенно в гиппокампе, в результате физической активности. При аутизме уменьшается объем переднего

мозга, включая размер миндаины и гиппокампа, по отношению к общему объему мозга. Это отражает нейронные связи лимбических систем с другими участками коры головного мозга [13]. В свою очередь, физические упражнения ассоциируются с увеличением объема гиппокампа и ростом новых клеток мозга за счет повышения уровня BDNF в коре головного мозга [22]. Вероятно, рост новых нейронов в гиппокампе, а также модуляция оставшихся связей в коре головного мозга ответственны за улучшение работы мозга под влиянием физических упражнений. Например, было показано, что занятия каратэ вызывают повышение уровня BDNF, что приводит к улучшению пластичности нейронов и восстановлению неврологических способностей у детей с РАС [41]. Недавние метаанализы показывают, что физические упражнения могут улучшить исполнительную функцию у детей с атипичным развитием нервной системы [47] и уменьшить социальные расстройства, а также повторяющееся поведение у детей с расстройствами аутистического спектра [55]. В целом исследования выявили тесную связь между физической активностью, здоровьем мозга и эпигенетическими механизмами, которые влияют на нейрогенез, пластичность мозга и его функции [9, 29, 45, 54, 57].

Заключение. Физическая активность оказывает благотворное влияние на проявления расстройств аутистического спектра посредством различных молекулярных механизмов, включая регуляцию микроРНК, стимулирование экспрессии нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и усиление биогенеза митохондрий, что способствует снижению уровня окислительного стресса.

Физическая активность влияет на экспрессию микроРНК, которые представляют собой небольшие некодирующие РНК, регу-

лирующие экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Изменения в экспрессии микроРНК могут влиять на многочисленные биологические процессы, включая нейрогенез, синаптическую пластичность и воспаление, которые имеют отношение к РАС. Изменения в профилях микроРНК, вызванные физической нагрузкой, могут способствовать улучшению симптомов РАС, модулируя эти процессы.

BDNF – важнейший нейротрофин, который поддерживает выживание, дифференцировку и синаптическую пластичность нейронов. Было обнаружено, что физическая активность повышает уровень BDNF в головном мозге, что может повысить нейропластичность и потенциально облегчить некоторые когнитивные и поведенческие нарушения, связанные с РАС. Повышение уровня BDNF при физической нагрузке включает эпигенетические механизмы, такие как ацетилирование гистонов и метилирование ДНК, которые модифицируют экспрессию генов без изменения лежащей в их основе последовательности ДНК.

При РАС наблюдается дисфункция митохондрий, приводящая к повышенному уровню окислительного стресса. Физическая активность способствует усилению биогенеза митохондрий – процессу формирования новых митохондрий. Происходит снижение окислительного стресса и повышение устойчивости клеток к повреждениям. Таким образом, физическая активность влияет на экспрессию генов при РАС посредством регуляции микроРНК, стимулирования экспрессии BDNF и усиления митохондриального биогенеза. Данные молекулярные механизмы подчеркивают потенциал физической активности как немедикаментозной терапии и минимизации проявлений РАС.

Список литературы / References

1. Ardekani A.M., Naeini M.M. The Role of MicroRNAs in Human Diseases. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*, 2010, vol. 2 (4), pp. 161–179.
2. Barrès R., Yan J., Egan B. Acute Exercise Remodels Promoter Methylation in Human Skeletal Muscle. *Cell Metabolism*, 2012, vol. 15(3), pp. 405–411. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.01.001
3. Bremer E., Balogh R., Lloyd M. Effectiveness of a Fundamental Motor Skill Intervention for 4-year-old Children with Autism Spectrum Disorder: A Pilot Study. *Autism: the International Journal of Research and Practice*, 2015, vol. 19 (8), pp. 980–991. DOI: 10.1177/1362361314557548
4. Bremer E., Crozier M., Lloyd M. A Systematic Review of the Behavioural Outcomes Following Exercise Interventions for Children and Youth with Autism Spectrum Disorder. *Autism: the International Journal of Research and Practice*, 2016, vol. 20 (8), pp. 899–915. DOI: 10.1177/1362361315616002

5. Clemente-Suárez V.J., Redondo-Flórez L., Beltrán-Velasco A.I. et al. Mitochondria and Brain Disease: A Comprehensive Review of Pathological Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Biomedicines*, 2023, vol. 11 (9), art. 2488. DOI: 10.3390/biomedicines11092488
6. Dos Santos J.A.C., Veras A.S.C., Batista V.R.G. et al. Physical Exercise and the Functions of MicroRNAs. *Life Sciences*, 2022, vol. 304, art. 120723. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120723
7. El Assar M., Álvarez-Bustos A., Sosa P. et al. Effect of Physical Activity/Exercise on Oxidative Stress and Inflammation in Muscle and Vascular Aging. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, vol. 23 (15), art. 8713. DOI: 10.3390/ijms23158713
8. Etayo-Urtasun P., Sáez de Asteasu M.L., Izquierdo M. Effects of Exercise on DNA Methylation: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 2024. DOI: 10.1007/s40279-024-02033-0
9. Fernandes J., Arida R.M., Gomez-Pinilla F. Physical Exercise as an Epigenetic Modulator of Brain Plasticity and Cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2017, vol. 80, pp. 443–456. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.06.012
10. Frye R.E., Rossignol D.A. Mitochondrial Dysfunction can Connect the Diverse Medical Symptoms Associated with Autism Spectrum Disorders. *Pediatric Research*, 2011, vol. 69 (5 Pt 2), pp. 41–47. DOI: 10.1203/PDR.0b013e318212f16b
11. Frye R.E., Rose S., McCullough S. et al. MicroRNA Expression Profiles in Autism Spectrum Disorder: Role for miR-181 in Immunomodulation. *Journal of Personalized Medicine*, 2021, vol. 11 (9), art. 922. DOI: 10.3390/jpm11090922
12. Garrido-Torres N., Guzmán-Torres K., García-Cerro S. et al. miRNAs as Biomarkers of Autism Spectrum Disorder: a Systematic Review and Meta-analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 2023. DOI: 10.1007/s00787-023-02138-3
13. Gomez-Pinilla F., Zhuang Y., Feng J. Exercise Impacts Brain-derived Neurotrophic Factor Plasticity by Engaging Mechanisms of Epigenetic Regulation. *The European Journal of Neuroscience*, 2011, vol. 33(3), pp. 383–390. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07508.x
14. Guiducci L., Cabiati M., Santocchi E. et al. Expression of miRNAs in Pre-Schoolers with Autism Spectrum Disorders Compared with Typically Developing Peers and Its Effects after Probiotic Supplementation. *Journal of Clinical Medicine*, 2023, vol. 12 (22), art. 7162. DOI: 10.3390/jcm12227162
15. Hirsch M.M., Deckmann I., Fontes-Dutra M. et al. Behavioral Alterations in Autism Model Induced by Valproic Acid and Translational Analysis of Circulating MicroRNA. *Food and Chemical Toxicology: an International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 2018, vol. 115, pp. 336–343. DOI: 10.1016/j.fct.2018.02.061
16. Huang C., Liu X.J., QunZhou Xie J. et al. MiR-146a Modulates Macrophage Polarization by Inhibiting Notch1 Pathway in RAW264.7 Macrophages. *International Immunopharmacology*, 2016, vol. 32, pp. 46–54. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.01.009
17. Huang Z.X., Chen Y., Guo H.R. Systematic Review and Bioinformatic Analysis of microRNA Expression in Autism Spectrum Disorder Identifies Pathways Associated with Cancer, Metabolism, Cell Signaling, and Cell Adhesion. *Frontiers in Psychiatry*, 2021, vol. 12, art. 630876. DOI: 10.3389/fpsy.2021.630876
18. Jiang C.C., Lin L.S., Long S. et al. Signalling Pathways in Autism Spectrum Disorder: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Sig Transduct Target Therapy*, 2022, vol. 7 (1), art. 229. DOI: 10.1038/s41392-022-01081-0
19. Kim J.Y., Kim W., Lee K.H. The Role of MicroRNAs in the Molecular Link between Circadian Rhythm and Autism Spectrum Disorder. *Animal Cells and Systems*, 2023, vol. 27 (1), pp. 38–52. DOI: 10.1080/19768354.2023.2180535
20. King-Himmelreich T.S., Schramm S., Wolters M.C. The Impact of Endurance Exercise on Global and AMPK Gene-specific DNA Methylation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2016, vol. 474 (2), pp. 284–290. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.04.078
21. Lara-Reyes J., Llanes-Duran A., Aranda-Abreu G. et al. MicroRNAs and Autism Spectrum Disorder: Small Tools for a Complex Disorder. *eNeurobiología*, 2020, vol. 11. DOI: 10.25009/eb.v11i28.2562
22. Lee M., Won J., Lee S. Benefits of Physical Exercise for Individuals with Fragile X Syndrome in Humans. *Journal of Lifestyle Medicine*, 2015, vol. 5 (2), pp. 35–38. DOI: 10.15280/jlm.2015.5.2.35

23. Leisman G., Melillo R., Melillo T. Prefrontal Functional Connectivities in Autism Spectrum Disorders: A Connectopathic Disorder Affecting Movement, Interoception, and Cognition. *Brain Research Bulletin*, 2023, vol. 198, pp. 65–76. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2023.04.004
24. Li F., Bai M., Xu J. et al. Long-Term Exercise Alters the Profiles of Circulating Micro-RNAs in the Plasma of Young Women. *Frontiers in Physiology*, 2020, vol. 11, art. 372. DOI: 10.3389/fphys.2020.00372
25. Ling, C., Rönn, T. Epigenetic Adaptation to Regular Exercise in Humans. *Drug Discovery Today*, 2014, vol. 19 (7), pp. 1015–1018. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.03.006
26. Lu B., Nagappan G., Lu Y. BDNF and Synaptic Plasticity, Cognitive Function, and Dysfunction. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 2014, vol. 220, pp. 223–250. DOI: 10.1007/978-3-642-45106-5_9
27. Lucchina L., Depino A.M. et al. Altered Peripheral and Central Inflammatory Responses in a Mouse Model of Autism. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 2014, vol. 7 (2), pp. 273–289. DOI: 10.1002/aur.1338
28. Ludyga S., Pühse U., Gerber M. et al. How Children with Neurodevelopmental Disorders can Benefit from the Neurocognitive Effects of Exercise. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2021, vol. 127, pp. 514–519. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.04.039
29. Mallick R., Duttaroy A.K. Epigenetic Modification Impacting Brain Functions: Effects of Physical Activity, Micronutrients, Caffeine, Toxins, and Addictive Substances. *Neurochemistry International*, 2023, vol. 171, art. 105627. DOI: 10.1016/j.neuint.2023.105627
30. Martinez F.O., Helming L., Gordon S. Alternative Activation of Macrophages: an Immunologic Functional Perspective. *Annual Review of Immunology*, 2009, vol. 27, pp. 451–483. DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132532
31. Mendes-Silva A.P., Pereira K.S., Tolentino-Araujo G.T. et al. Shared Biologic Pathways between Alzheimer Disease and Major Depression: A Systematic Review of MicroRNA Expression Studies. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 2016, vol. 24 (10), pp. 903–912. DOI: 10.1016/j.jagp.2016.07.017
32. Mojtahedi S., Kordi M., Soleimani M. Effect of Different Intensities of Short Term Aerobic Exercise on Expression of miR-124 in the Hippocampus of Adult Male Rats. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*, 2012, vol. 14.
33. Mor M., Nardone S., Sams D.S. et al. Hypomethylation of miR-142 Promoter and Upregulation of MicroRNAs that Target the Oxytocin Receptor Gene in the Autism Prefrontal Cortex. *Molecular Autism*, 2015, vol. 6, art. 46. DOI: 10.1186/s13229-015-0040-1
34. Mouat J.S., LaSalle J.M. The Promise of DNA Methylation in Understanding Multigenerational Factors in Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in Genetics*, 2022, vol. 13, art. 831221. DOI: 10.3389/fgene.2022.831221
35. Nguyen L.S., Lepleux M., Makhlof M. et al. Profiling Olfactory Stem Cells from Living Patients Identifies miRNAs Relevant for Autism Pathophysiology. *Molecular Autism*, 2016, vol. 7, art. 1. DOI: 10.1186/s13229-015-0064-6
36. Nguyen L.S., Fregeac J., Bole-Feysot C. et al. Role of *miR-146a* in Neural Stem Cell Differentiation and Neural Lineage Determination: Relevance for Neurodevelopmental Disorders. *Molecular Autism*, 2018, vol. 9, art. 38. DOI: 10.1186/s13229-018-0219-3
37. Olde Loohuis N.F., Kole K., Glennon J.C. et al. Elevated MicroRNA-181c and MicroRNA-30d Levels in the Enlarged Amygdala of the Valproic Acid Rat Model of Autism. *Neurobiology of Disease*, 2015, vol. 80, pp. 42–53. DOI: 10.1016/j.nbd.2015.05.006
38. Oriel K.N., George C.L., Peckus R. et al. The Effects of Aerobic Exercise on Academic Engagement in Young Children with Autism Spectrum Disorder. *Pediatric Physical Therapy: the Official Publication of the Section on Pediatrics of the American Physical Therapy Association*, 2011, vol. 23 (2), pp. 187–193. DOI: 10.1097/PEP.0b013e318218f149
39. Pitetti K.H., Rendoff A.D., Grover T. et al. The Efficacy of a 9-month Treadmill Walking Program on the Exercise Capacity and Weight Reduction for Adolescents with Severe Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2007, vol. 37 (6), pp. 997–1006. DOI: 10.1007/s10803-006-0238-3

40. Polakovičová M., Musil P., Laczó E., Hamar D. et al. Circulating MicroRNAs as Potential Biomarkers of Exercise Response. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, vol. 17 (10), art. 1553. DOI: 10.3390/ijms17101553
41. Ranieri A., Mennitti C., Falcone N. Positive Effects of Physical Activity in Autism Spectrum Disorder: how Influences Behavior, Metabolic Disorder and Gut Microbiota. *Frontiers in Psychiatry*, 2023, vol. 14, art. 1238797. DOI: 10.3389/fpsy.2023.1238797
42. Rose S., Melnyk S., Pavliv O. et al. Evidence of Oxidative Damage and Inflammation Associated with Low Glutathione Redox Status in the Autism Brain. *Translational Psychiatry*, 2012, vol. 2 (7), art. e134. DOI: 10.1038/tp.2012.61
43. San-Millán I. The Key Role of Mitochondrial Function in Health and Disease. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 2023, vol. 12 (4), art. 782. DOI: 10.3390/antiox12040782
44. Sánchez-Mora C., Soler Artigas M., García-Martínez I. et al. Epigenetic Signature for Attention-deficit/hyperactivity Disorder: Identification of miR-26b-5p, miR-185-5p, and miR-191-5p as Potential Biomarkers in Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 2019, vol. 44 (5), pp. 890–897. DOI: 10.1038/s41386-018-0297-0
45. Schenk A., Koliymitra C., Bauer C.J. Impact of Acute Aerobic Exercise on Genome-Wide DNA-Methylation in Natural Killer Cells-A Pilot Study. *Genes*, 2019, vol. 10 (5), art. 380. DOI: 10.3390/genes10050380
46. Schmitz Olin S., McFadden B.A., Golem D.L. et al. The Effects of Exercise Dose on Stereotypical Behavior in Children with Autism. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2017, vol. 49 (5), pp. 983–990. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001197
47. Shi P., Zhang Z., Feng X. Effect of Physical Exercise in Real-world Settings on Executive Function of Atypical Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Child: Care, Health and Development*, 2024, vol. 50 (1), art. e13182. DOI: 10.1111/cch.13182
48. Talebizadeh Z., Butler M.G., Theodoro M.F. Feasibility and Relevance of Examining Lymphoblastoid Cell Lines to Study Role of MicroRNAs in Autism. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 2008, vol. 1 (4), pp. 240–250. DOI: 10.1002/aur.33
49. Taylor D.F., Bishop D.J. Transcription Factor Movement and Exercise-Induced Mitochondrial Biogenesis in Human Skeletal Muscle: Current Knowledge and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, vol. 23 (3), art. 1517. DOI: 10.3390/ijms23031517
50. Toscano C.V.A., Barros L., Lima A.B. et al. Neuroinflammation in Autism Spectrum Disorders: Exercise as a “Pharmacological” Tool. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2021, vol. 129, pp. 63–74. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.07.023
51. Tremblay M.W., Jiang Y.H. DNA Methylation and Susceptibility to Autism Spectrum Disorder. *Annual Review of Medicine*, 2019, vol. 70, pp. 151–166. DOI: 10.1146/annurev-med-120417-091431
52. Tse C.Y.A., Lee H.P., Chan K.S.K. et al. Examining the Impact of Physical Activity on Sleep Quality and Executive Functions in Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Autism: the International Journal of Research and Practice*, 2019, vol. 23 (7), pp. 1699–1710. DOI: 10.1177/1362361318823910
53. Vakilzadeh G., Martínez-Cerdeño V. Pathology and Astrocytes in Autism. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2023, vol. 19, pp. 841–850. DOI: 10.2147/NDT.S390053
54. van Praag H. Neurogenesis and Exercise: Past and Future Directions. *Neuromolecular Medicine*, 2008, vol. 10 (2), pp. 128–140. DOI: 10.1007/s12017-008-8028-z
55. Wang S., Chen D., Yang Y. Effectiveness of Physical Activity Interventions for Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 2023, vol. 16 (9), pp. 1811–1824. DOI: 10.1002/aur.3004
56. Wang Z., Lu T., Li X. et al. Altered Expression of Brain-specific Autism-Associated miRNAs in the Han Chinese Population. *Frontiers in Genetics*, 2022, vol. 13, art. 865881. DOI: 10.3389/fgene.2022.865881
57. Woelfel J.R., Dudley-Javoroski S., Shields R.K. Precision Physical Therapy: Exercise, the Epigenome, and the Heritability of Environmentally Modified Traits. *Physical Therapy*, 2018, vol. 98 (11), pp. 946–952. DOI: 10.1093/ptj/pzy092

58. Wu X., Li W., Zheng Y. et al. Recent Progress on Relevant microRNAs in Autism Spectrum Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, vol. 21 (16), art. 5904. DOI: 10.3390/ijms21165904

59. Yang S., Liu Z., Xiong X. et al. Effects of Mini-Basketball Training Program on Social Communication Impairment and Executive Control Network in Preschool Children with Autism Spectrum Disorder. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2021, vol. 18 (10), art. 5132. DOI: 10.3390/ijerph18105132

60. Zadehbagheri F., Hosseini E., Bagheri-Hosseinabadi Z. et al. Profiling of miRNAs in Serum of Children with Attention-deficit Hyperactivity Disorder Shows Significant Alterations. *Journal of Psychiatric Research*, 2019, vol. 109, pp. 185–192. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2018.12.013

61. Zong W., Lu X., Dong G. et al. Molecular Mechanisms of Exercise Intervention in Alleviating the Symptoms of Autism Spectrum Disorder: Targeting the Structural Alterations of Synapse. *Frontiers in Psychiatry*, 2023, vol. 14, art. 1096503. DOI: 10.3389/fpsyt.2023.1096503

Информация об авторах

Протченко Анна Александровна, студент кафедры неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия.

Ненашева Анна Валерьевна, доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой теории и методики физической культуры и спорта, Южно-Уральский государственный университет, Челябинск, Россия.

Information about the authors

Anna A. Protchenko, Undergraduate Student, Department of Neurology with courses in Psychiatry, Clinical Psychology and Medical Genetics, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia.

Anna V. Nenasheva, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Theory and Methods of Physical Education and Sport, South Ural State University, Chelyabinsk, Russia.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 16.12.2023

The article was submitted 16.12.2023