

UNIVERSITATEA “OVIDIUS” DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE ȘTIINȚE APLICATE
DOMENIUL DE DOCTORAT: BIOLOGIE

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

MODIFICĂRI METABOLICE LA COPIII ȘI
TINERII CU TULBURĂRI DIN SPECTRUL
AUTIST

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT

Prof.univ.emerit.dr.CS I Natalia Roșoiu

Membru Titular al Academiei Oamenilor de Știință din România

STUDENT - DOCTORAND

Daniela Boboc

CONSTANȚA

2024

CUPRINSUL REZUMATULUI TEZEI DE DOCTORAT

CUVINTE CHEIE.....	1
INTRODUCERE	1
MOTIVAȚIA CERCETĂRII.....	2
PREZENTARE SINTETICĂ A CAPITOLELOR TEZEI DE DOCTORAT	3
CONCLUZII GENERALE	.9
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	13

CUVINTE CHEIE

Tulburări din spectrul autist, stres oxidativ, analize biochimice, glutatión peroxidaza, glucoză, vitamina D, vitamina B12, proteine totale, testosteron, microbiom intestinal, grup de control

INTRODUCERE

În acest moment putem spune că știința medicală a evoluat foarte mult, dar în ceea ce privește autismul, cauzele și remediile lui, nu avem rezultate foarte bune. Autismul din păcate nu pare să fie înțeles. În ultimii ani s-au făcut din ce în ce mai multe investiții în identificarea cauzelor și în tratamentul acestei boli, dar rezultatele finale nu par să fie atinse. Faptul trist este că statisticile au arătat că incidența autismului a crescut. Aproximativ 200.000 de copii se nasc în România în fiecare an și aproximativ 2.000 de familii noi sunt afectate de această tragedie. De ce a crescut numărul copiilor care se nasc cu tulburări din spectrul autist? Este o întrebare la care vrem să aflăm răspunsul în cadrul acestei cercetări și dorim să găsim metode noi prin care să putem ameliora viața acestor persoane.

Copiii cu tulburări din spectrul autist au nevoie de atenție, dragoste și răbdare la fel ca orice alt copil, chiar dacă nu sunt capabili să o comunice. Cercetările arată că implicarea părinților și a altor persoane apropiate în terapia copiilor bolnavi produce rezultate foarte bune. Terapia intensivă de la vârsta de doi ani, cu participarea părinților, poate reduce semnificativ simptomele asociate cu autismul, datorită plasticității creierului, care este caracteristică perioadei timpurii de dezvoltare. Autismul nu are un antidot, dar diagnosticarea precoce a bolii și intervenția intensivă folosind terapia comportamentală și de comunicare ajută la îmbunătățirea calității vieții. Echilibrarea organismului din toate punctele de vedere, în special biochimic, poate duce la creșterea șanselor de ameliorare a simptomatologiei.

Considerăm că ar fi important ca membrii societății să înțeleagă ce înseamnă autismul și să ajute persoanele cu această tulburare în dezvoltare să se integreze mai ușor în societate. Dacă fiecare cetățean ar înțelege importanța integrării sociale, cu siguranță această integrare se va realiza într-un mod corespunzător.

Motivația cercetării

Această teză de doctorat izvorăște din dorința de a aduce puțină lumină în complexitatea problemelor autismului, de a ajuta familiile copiilor cu tulburări din spectrul autist să depășească mai ușor situația în care se află, iar copiii cu autism să aibă o integrare școlară și socială corespunzătoare.

Cercetarea de față își propune să prezinte un studiu științific despre modificările metabolice și markerii biochimici implicați în TSA. Am dorit realizarea dozărilor anumitor markeri care par, conform cu cercetările recente, implicați în autism. Lucrarea identifică elemente esențiale care pot fi utile în evoluția copiilor cu autism, insistând asupra realizării unei bune colaborări între psiholog, psihopedagog, psihiatru, familie și comunitate. Abordarea lucrării este una inovativă întrucât prezintă o privire de ansamblu asupra fenomenului autismului surprinzând elemente definitorii care influențează simptomatologia, fapt care poate sta la baza realizării de către specialiști a unui plan terapeutic individualizat, care să aibă ca obiectiv principal ameliorarea stării de sănătate a copilului cu autism.

Un element de noutate al tezei se constituie în jurul analizării unor markeri biochimici care pot sta la baza evaluării impactului autismului asupra dezvoltării copiilor.

Contribuția originală pentru literatura de specialitate din România este reprezentată de realizarea analizării microbiomului intestinal la două loturi de participanți, unul format din copii și tineri cu autism și altul format din copii și tineri neurotipici, observându-se clar diferențe la acest nivel. Până în prezent, pe plan internațional, nu s-au identificat cu exactitate cauzele care duc la apariția tulburărilor din spectrul autist, iar această cercetare poate fi un mic pas în depistarea elementelor care influențează autismul.

Toți partenerii implicați în recuperarea copiilor cu TSA trebuie să aibă ca interes comun binele copiilor.

PREZENTARE SINTETICĂ A CAPITOLELOR TEZEI DE DOCTORAT

Teza de doctorat cu numele „Modificări metabolice la copiii și tinerii cu tulburări din spectrul autist” este echilibrat structurată în patru capitole, dintre care primele două au un caracter teoretic, iar ultimele două capitole au un caracter practic - aplicativ.

Obiectivul principal al primului capitol intitulat „*Delimitări conceptuale în autism*” este de a trece în revistă principalele aspecte legate de tulburările din spectrul autist, aspecte esențiale ale acestei probleme grave cu care se confruntă din păcate tot mai mulți copii. Acesta este alcătuit din opt subcapitole.

În primul subcapitol care se numește „*Definirea autismului și istoricul lui*” sunt menționate principalele definiții date acestui fenomen ce pare să ia amploare și furnizează informații cu privire la modul în care pot fi ajutați copiii cu autism să se poată integra școlar și social. Autismul constă într-o afectare a procesului de dezvoltare și are un debut timpuriu. Afectează limbajul, cogniția, dezvoltarea socială și adaptarea la mediu, care duc la apariția unor diferențe mari față de alți copii (Leaf și colab., 2010).

Al doilea subcapitol intitulat „*Etiologia tulburărilor din spectrul autist*” conține informații despre principalele cauze care se prezumă că ar sta la baza apariției tulburărilor din spectrul autist. Până în prezent cauzele autismului rămân necunoscute, dar cercetările intensive se desfășoară în mod constant în acest domeniu. Anormalitatea primară a acestei boli pare să fie cognitivă, afectând în special gândirea simbolică și limbajul, cu tulburări de comportament secundare deficitelor cognitive. "Tulburările organice ale creierului sunt indicate de complicații crescute ale sarcinii și nașterii precum și de o legătură cu epilepsia, iar unele persoane prezintă tulburări de tip neurologic nelocalizate" (Gelder, 1983).

În cel de-al treilea subcapitol intitulat „*Bazele biologice ale autismului*” sunt prezentate cercetări recente care sugerează faptul că autismul are o bază biologică, dar nu au fost încă identificate mecanisme patogenice, autismul fiind probabil rezultatul final al mai multor cauze și căi biologice, factorul genetic fiind foarte important.

Al patrulea subcapitol, numit „*Principalele direcții teoretice în autism*”, abordează problematica autismului din perspectiva „teoriei minții” care include două componente și anume: social-perceptual – în care stările psihice sunt evaluate pe baza informațiilor disponibile și socio-cognitiv – bazate pe nivelul de percepție, având o relație strânsă cu acesta. Prima componentă apare la începutul dezvoltării și depinde de domeniile subcortical și cortical. Ce-a de-a doua componentă a teoriei minții corespunde unui nivel superior în funcție

de celelalte sisteme cognitive precum memoria și limbajul pentru a „măsura” judecata socială în zonele cortexului prefrontal (Secară, 2007; Sparrevohn și Howie, 1995). În acest subcapitol este prezentată și *Teoria Coerenței Centrale* care a fost elaborată în anul 1989 de către Uta Frith. Conform acestei teorii copiii cu autism au un mod special de a percepe și de a gândi, care se caracterizează prin detașarea sistemelor de procesare a informațiilor, absența contextului, fragmentarea gestalt-ului. În 2003 Uta Frith considera că această teorie explică existența unor abilități speciale izolate, influența redusă a contextului social și interesul obsesiv pentru detalii. Uta Frith consideră că persoanele cu autism „își fac un plan și desfășoară acțiuni fragmentare” (Frith, 2003). Tot aici este prezentată *Teoria Disfuncțiilor Executive* care acoperă o gamă largă de procese cognitive superioare cum ar fi: memoria de lucru, anticiparea, planificarea, controlul impulsurilor, inhibiția, flexibilitatea cognitivă sau capacitatea de adaptare la schimbare, inițiere și monitorizarea acțiunii (Secară, 2007).

În cel de-al cincilea subcapitol intitulat „*Tabloul clinic al autismului și criteriile de diagnostic*” sunt arătate elementele definitorii prezente la copiii cu tulburări din spectrul autist precum și criteriile de diagnostic DSM-IV-TR.

Al șaselea subcapitol care se numește „*Tratamentul, evoluția și prognosticul autismului*” prezintă rolul terapiei precoce și al intervențiilor psiho - educaționale care sunt vitale și necesită pentru eficientizare existența unui diagnostic timpuriu. În ciuda diferitelor metode de tratament pentru tulburările din spectrul autist, niciuna dintre ele nu are un efect specific și de lungă durată. Intervențiile farmacologice și non-farmacologice trebuie să se completeze reciproc. Scopul tratamentului este de a facilita dezvoltarea socială și a limbajului, de a reduce amplitudinea problemelor comportamentale (ritualuri, agresivitate, hiperactivitate) și de a determina dezvoltarea abilităților care permit persoanei în cauză să funcționeze independent (Hadjiu, Călcâi, 2020,p. 20). Terapia nutriționistă privind excluderea produselor bogate în gluten, lactoză și alte terapii alternative nu are destule dovezi științifice, dar s-au observat ameliorări în starea pacienților după ce au fost eliminate anumite produse din alimentație.

În cel de-al șaptelea capitol, numit „Cercetări în domeniu”. sunt prezentate studii recente despre autism și implicațiile sale sociale. Mecanismele autismului au fost investigate pe scară largă folosind diferite metode. Studiile neuroanatomice au arătat macrocefalie și conectivitate neuronală anormală la persoanele cu autism, iar studiile genetice la șoareci implică diferite proteine neuronale în dezvoltarea TSA (Stoner et. colab., 2014).

Al optulea subcapitol intitulat „*Date statistice privind autismul*” prezintă date statistice recente despre autism. Potrivit datelor OMS din aprilie 2017, 1 din 160 de copii din

întreaga lume suferă de una dintre tulburările din spectrul autismului (TSA). Cu toate acestea, unele studii bine controlate au arătat că cifrele sunt mult mai mari. Prevalența TSA în multe țări cu venituri mici și medii este încă necunoscută. Conform studiilor epidemiologice efectuate în ultimii 50 de ani, prevalența TSA este în creștere la nivel mondial. Există multe explicații posibile pentru această creștere aparentă, inclusiv creșterea gradului de conștientizare, criterii de diagnosticare extinse, instrumente de diagnosticare mai bune și raportare îmbunătățită.

Obiectivul principal al capitolului al II-lea intitulat *"Modificări biochimice în autism"* este acela de a prezenta principalii markeri biochimici ai căror dezechilibre pot influența simptomatologia în autism, ducând la agravarea stării de sănătate și implicit la o integrare școlară și socială deficitară. Acest capitol este structurat pe nouă subcapitole.

În primul subcapitol, numit: *„Stresul oxidativ – considerații generale”*, se prezintă elementele definitorii ale stresului oxidativ. Stresul oxidativ poate fi definit ca un dezechilibru care apare în organism între acțiunea speciilor reactive de oxigen și mecanismele sale de apărare care joacă un rol antioxidant. Acest dezechilibru poate rezulta din formarea unor specii reactive de oxigen în exces sau din scăderea eficienței mecanismelor de apărare antioxidantă. Motivele unei astfel de scăderi a eficienței mecanismelor specifice de apărare pot fi diverse, incluzând, de exemplu, motive genetice în cazul unor boli enzimatice. Acesta a fost frecvent arătat ca fiind un element esențial în declanșarea anumitor boli (Șerban și Roșoiu, 2003).

Cel de-al doilea subcapitol intitulat: *„Autismul și stresul oxidativ”* arată informații despre legătura dintre autism și stresul oxidativ. Cercetătorii au descoperit că TSA poate fi cauzată de stresul oxidativ, o acumulare de radicali liberi care pot deteriora celulele care se dezvoltă la copiii cu TSA. Dovezile au identificat variații genetice specifice ale genelor legate de metabolismul compusului glutatation și ale genelor legate de stresul oxidativ și detoxifiere. Factorii de mediu, cum ar fi metalele grele, infecțiile, anumite medicamente și toxine precum fumul de țigară și pesticidele pot juca, de asemenea, un rol. Prevenirea daunelor suplimentare și îmbunătățirea rezultatelor pentru persoanele cu TSA pot depinde de identificarea și corectarea acestor discrepanțe la începutul diagnosticului. După cum a remarcat Jenner în 1994, dacă există o influență a stresului oxidativ la declanșarea degenerării sistemului nervos și dacă se dovedește că are un rol primar sau secundar în progresia etiologică, potențialele beneficii terapeutice care vor însoți realizarea acestui fapt pot fi mari. Printre compușii biochimici studiați ca markeri ai stresului oxidativ și ai activității sistemului de apărare antioxidant al corpului uman amintim un compus format prin peroxidarea lipidelor

membranare - malondialdehida, glutationul și enzimele glutation peroxidaza, glutation reductază, superoxid dismutază și catalază (Jenner, 1994).

În cel de-al treilea subcapitol intitulat: „*Glutationul și importanța lui*” se evidențiază rolul important al glutationului în apărarea corpului uman împotriva stresului oxidativ. Glutationul este cel mai popular antioxidant, este un antioxidant puternic care se găsește în fiecare celulă din corpul uman și joacă un rol important în protejarea celulelor împotriva daunelor oxidative și în susținerea unui sistem imunitar sănătos. Glutationul este subiectul principal al multor oameni de știință (Kidd, 1997).

Al patrulea subcapitol, care se numește: „*Influența testosteronului asupra comportamentului copilului autist*”, abordează relația dintre testosteron și modificările comportamentale la copiii autiști. În timp ce studiile au arătat o corelație între niveluri mai ridicate de expunere prenatală la testosteron și un risc crescut de a dezvolta autism, este important de reținut că o corelație nu este egală cu o cauzalitate. Este important să înțelegem că tratarea nivelurilor ridicate de testosteron la copiii cu autism poate să le îmbunătățească simptomele (Gialloreti, 2019). Nivelul ridicat de agresivitate al acestora poate fi cauzat de mai mulți factori, dar dezechilibrul biochimic al testosteronului este cu siguranță una dintre cauze. Implicațiile echilibrului și ale dezechilibrului hormonal au pătruns profund limbajul biologiei și fiziologiei umane, efectele sale făcând obiectul multor studii nu numai în rândul biochimistilor, ci și al criminologilor. Teoriile biologice consideră agresiunea ca o tendință înăscută de acțiune, un instinct, un model predeterminat de răspunsuri care sunt controlate genetic (Dafinoiu, 2000).

În cel de-al cincilea subcapitol, numit: „*Importanța vitaminei D pentru copiii cu autism*”, se evidențiază rolul major al vitaminei D pentru buna funcționare a autismului. În prezent autismul este o gravă problemă cu care se confruntă din păcate tot mai multe persoane și se răspândește în întreaga lume ca o epidemie. Deși boala nu poate fi atribuită unui singur factor, este important de menționat că prevalența autismului a început să crească în același timp cu creșterea numărului de copii cu deficit de vitamina D. Acest lucru este îngrijorător deoarece se pare că există o malabsorbție a acestei vitamine în cazul copiilor cu TSA. S-a constatat că deficiența vitaminei D este puternic asociată cu severitatea TSA și în teorie afectează dezvoltarea neurologica a copiilor cu TSA. Datorită proprietăților sale antiinflamatorii, stimulează producția de neurotrofine, reduce riscul de convulsii și reglează glutationul și nivelurile de serotonină, fiind foarte importantă pentru buna dezvoltare a organismului. Rolul clasic al vitaminei D este de a regla metabolismul calciului și fosfatului, care sunt esențiale pentru remodelarea osoasă. Pe baza cercetărilor din ultimele decenii s-a

demonstrat că expunerea scăzută la soare, limitarea și deficiența vitaminei D sunt asociate cu un potențial de risc crescut pentru multe alte boli, cum ar fi cancerul (Bouillon și colab., 2020).

Cel de-al șaselea subcapitol intitulat: „*Rolul vitaminei B12 pentru buna funcționare a sistemului nervos*” explică importanța vitaminei B12 în procesul dezvoltării cognitive a copiilor cu autism. Vitaminele din grupul B cuprind substanțe chimice de natură variată, care participă la activitatea unor enzime, fără de care unele sinteze și activitatea celulară nu ar putea avea loc. Corpul uman conține aproape toate elementele chimice găsite în natură. Ele sunt descompuse prin procese chimice și apoi eliminate ca deșeuri metabolice prin urină, digestie sau piele. Pentru a le înlocui, trebuie introduse prin alimente.

În cel de-al șaptelea subcapitol intitulat: „*Importanța mineralelor pentru organism*” prezentăm noțiuni teoretice despre rolul mineralelor în păstrarea stării de sănătate. De la menținerea echilibrului hidroelectrolitic până la participarea în reacții enzimatice vitale, mineralele sunt implicate în numeroase procese fiziologice și sunt considerate esențiale pentru sănătatea noastră. Corpul uman conține aproape toate elementele chimice găsite în natură. Calciul ionic are un rol important în prevenirea producerii bolilor și în procesele de coagulare și de reglare a contractilității musculare și a sensibilității neuromusculare (Roșoiu, 2010).

În subcapitolul al optulea intitulat: „*Nevoile nutriționale ale copilului*” se arată importanța alimentației sănătoase și echilibrate care ajută organismul să fie mai puternic, cu o imunitate ridicată și o rezistență mai mare împotriva bolilor. În cazul copiilor cu tulburări din spectrul autist situația este mai complicată din cauza refuzului copiilor de a mânca anumite alimente, aceștia consumând aceleași alimente timp îndelungat. Este destul de greu de convins un copil autist să mănânce anumite alimente dacă acesta nu vrea. Părinții fac eforturi mari pentru a rezolva această situație destul de complicată. Ei sunt conștienți că o alimentație sănătoasă este cheia unei bune stări de sănătate.

În cel de-al nouălea subcapitol, care se numește: „*Microbiomul intestinal la persoanele cu tulburări din spectrul autist*”, se prezintă informații despre specificul microbiomului intestinal la copiii cu autism și modul în care dezechilibrul la nivelul acestuia influențează gravitatea simptomatologiei în autism. Patogenia tulburării spectrului autist nu este pe deplin înțeleasă, dar implică o combinație de factori genetici, de mediu și de disfuncție imunitară. Axa intestin-creier este privită ca o cale de comunicare între intestin și creier și este un sistem de comunicare bidirecțională. Un număr tot mai mare de dovezi sugerează că axa intestin-creier participă la patogeneza tulburării spectrului autist.

Partea a II-a a prezentei lucrări cuprinde capitolul al III – lea intitulat „*Material și metode*”, în care se prezintă modul în care au fost realizate analizele biochimice, locul unde au fost realizate recoltările și materialele utilizate, precum și modalitatea în care s-a realizat aplicarea chestionarului adresat părinților cu autism. De asemenea cuprinde și capitolul al IV-lea numit „*Rezultate și cercetări*”, în care sunt prezentate un număr de nouă experimente, corelații între anumiți markeri biochimici care influențează simptomatologia în autism, precum și interpretarea răspunsurilor la chestionarul adresat părinților cu autism. Prin experimentele prezentate în cercetare dorim să identificăm modificările metabolice și markerii biochimici implicați în TSA.

Astfel, am realizat următoarele experimente:

1. Determinarea valorii glutathionului peroxidaza care are un rol important în metabolismul neurotransmițătorilor și în stresul oxidativ.
2. Identificarea valorilor biochimice ale glucozei care pot fi modificate în cazul copiilor cu tulburări din spectrul autist.
3. Stabilirea parametrilor sanguini ai proteinelor totale, deoarece rolul lor este foarte important în asigurarea stării de sănătate.
4. Identificarea valorilor vitaminei D, deoarece există studii de specialitate care menționează legătura dintre carența de vitamina D și autism.
5. Analizarea markerului biochimic vitamina B12, deoarece apariția unui dezechilibru apărut la nivelul acesteia poate influența simptomatologia în autism.
6. Stabilirea valorilor electroliților: calciu seric, magneziu seric, fier seric, sodiu seric, fosfor seric, potasiu și calciu ionic.
7. Determinarea concentrațiilor biochimice ale testosteronului, deoarece valorile crescute ale acestuia pot provoca creșterea stării de agitație sau apariția agresivității.
8. Analizarea microbiomului intestinal, care este foarte important să fie realizată la copiii cu TSA, deoarece un dezechilibru la nivelul acestuia afectează grav sănătatea.
9. Corelații de markeri biochimici la pacienții cu diagnostic de tulburare din spectrul autist, care să ne ajute să înțelegem mai bine care sunt markerii biochimici din sânge care prezintă modificări în cazul copiilor cu TSA.

CONCLUZII GENERALE

În urma analizării rezultatelor obținute, în conformitate cu cele 10 obiective generale ale lucrării de cercetare, vom prezenta concluziile generale.

În prima parte practică a cercetării noastre am considerat important să realizăm interpretarea statistică a rezultatelor la analizele biochimice ale unor markeri care, conform literaturii de specialitate, dacă prezintă valori în afara limitelor normale, ar putea sta la baza agravării simptomatologiei în autism. Am obținut rezultate relevante în cazul analizării datelor la glutatation peroxidaza, la glucoză, la proteine totale, la vitamina D și la analiza testosteronului.

Apariția unui dezechilibru la glutatation peroxidaza poate afecta grav starea de sănătate a copiilor ducând la o dezvoltare cognitivă deficitară și ar putea influența simptomatologia în autism. Medicația pe care o primesc copiii cu autism de la medicul specialist, datorită compoziției chimice, poate influența echilibrul biochimic. Nivelul scăzut de glutatation ne arată existența unor dezechilibre la nivelul mecanismelor pe care corpul uman le folosește pentru a lupta împotriva efectelor negative ale stresului oxidativ.

Determinarea nivelului proteinelor totale este importantă pentru a se realiza o evaluare a stării nutriționale. O posibilă cauză a creșterii dezechilibrelor biochimice în grupul copiilor și tinerilor cu TSA ar putea fi alimentația necorespunzătoare, deoarece copiii cu TSA sunt neatenți, anxioși sau agitați în timpul mesei și au o selectivitate alimentară extremă (cu preferințe pentru anumite culori, texturi) și ritualuri alimentare.

De asemenea am considerat important să realizăm determinarea analizelor biochimice pentru vitamina D deoarece această vitamină are un rol esențial în buna dezvoltare a copiilor. În lotul format din copii și tineri diagnosticați cu TSA avem un dezechilibru mare la nivelul vitaminei D, adică avem un procent de 66,67%%, deci 20 de participanți care au valori în afara limitelor normale, iar în grupul de control avem un procent de 20,00%, adică 6 participanți care au valori în afara valorilor normale. Această situație ne îngrijorează și considerăm că ar trebui luate măsuri pentru a ameliora această situație. Vitamina D este extrem de importantă pentru buna dezvoltare a organismului. Putem concluziona că valorile scăzute ale vitaminei D sunt întâlnite în număr mare în toate loturile de participanți, ceea ce nu este bine. Medicamentele sunt prescrise de medicul psihiatru pentru a ameliora simptomatologia în autism, dar poate influența valorile vitaminei D care are un rol esențial în buna dezvoltare fizică și mai ales psihică.

În cadrul următorului experiment al cercetării am realizat determinarea valorilor biochimice ale electroliților. În urma analizării și interpretării statistice a datelor, am obținut rezultate relevante pentru calciu total și sodiu seric. Un nivel adecvat de calciu total în organism este crucial pentru buna funcționare a tuturor sistemelor și organelor. Dezechilibrele apărute la calciu total pot afecta sistemul osos, sistemul cardiovascular, sistemul muscular, sistemul nervos central și alte organe vitale și este important să fie corectate la timp, deoarece pot avea consecințe grave asupra sănătății.

Din studiul realizat rezultă că medicația prescrisă copiilor și tinerilor cu TSA poate fi asociată uneori cu apariția unui dezechilibru biochimic, cu o agravare a simptomatologiei și nu cu o reducere a acesteia cum ar fi trebuit să fie în mod normal. Aceste medicamente au și reacții adverse cum ar fi îngrășarea, fapt care agravează starea de sănătate a copilului cu autism.

În urma analizării datelor putem afirma că valorile ridicate ale testosteronului influențează manifestările comportamentale ale copiilor și tinerilor cu TSA. Este important să facem analizele hormonale la copii deoarece o disfuncție la nivel hormonal ar putea fi cauza comportamentului violent.

Identificarea nivelurilor testosteronului la copiii cu autism pentru a se încerca reducerea gravității simptomatologiei și implicit îmbunătățirea stării de sănătate. Familia trebuie să înțeleagă faptul că autismul este grav și trebuie depuse multe eforturi pentru ameliorare. Literatura de specialitate menționează faptul că un nivel ridicat de testosteron duce la apariția agresivității la băieți fapt confirmat și de cercetarea noastră.

Analizarea microbiomului intestinal

Pentru a înțelege mai bine structura microbiotei intestinale la copiii cu tulburări din spectrul autist de diferite vârste am considerat important să evaluăm populația microbiană intestinală. Prin acest experiment am dorit să identificăm dacă, în cazul copiilor și tinerilor cu TSA, există o legătură de cauzalitate între tulburările de tranzit intestinal de tipul constipației cronice, nivelul crescut de agitație psihomotorie și prezența unui dezechilibru la nivelul microbiomului intestinal. În urma studiilor recent realizate s-a arătat că microbii intestinali pot fi legați nu numai de probleme gastrointestinale, ci și de simptomele comportamentale ale tulburării din spectrul autist.

În cadrul acestui experiment am analizat bioindicatorii, bacteriile LPS – pozitive și fibrele ce degradează microbiota care se regăsesc în microbiomul intestinal. Am observat că există dezechilibre la nivelul următoarelor bacterii: *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia* spp., *Pseudomonas* spp. și *Serratia* spp..

Referitor la analizarea bioindicatorilor putem menționa că am obținut rezultate concludente pentru cercetarea noastră doar pentru: pH fecale, Biodiversitate, Producția de lactat, Producția de acetat, Degradarea mucinei și Bacterii LPS – pozitive. Numărul destul de mare de copii și tineri cu TSA care au valori în afara limitelor normale ne face să ne gândim că dezechilibrul la nivelul bioindicatorilor din microbiomul intestinal poate să stea la baza agravării simptomatologiei în autism. Microbiomul intestinal are un rol foarte important în menținerea stării de sănătate a organismului și de aceea este important să realizăm analiza microbiomului intestinal dacă apar probleme la nivel gastrointestinal sau alte boli.

Putem concluziona că există un dezechilibru destul de mare la nivelul anumitor bacterii prezente în microbiomul intestinal, fapt care poate influența starea de sănătate. Participanții din grupul format din copii și tineri cu TSA prezintă dezechilibre la nivelul microbiomului mai mari decât participanții din grupul de control. Acest lucru poate fi influențat de diagnosticul de autism dar și de alimentația necorespunzătoare și ar trebui realizate cercetări ulterioare în care să se pună accent pe legătura dintre alimentație și microbiom. Datorită unei alimentații necorespunzătoare pot lipsi nutrienți specifici importanți pentru eficientizarea învățării. Copiii cu tulburări din spectrul autist tind să aibă un repertoriu alimentar limitat și o reticență mai mare de a mânca anumite alimente în comparație cu persoanele neurotipice. Dieta joacă un rol important în determinarea compoziției și funcției microbiene intestinale, prin urmare, o dietă selectivă poate influența comunitatea microbiană intestinală.

Copiii cu tulburare din spectrul autist și simptome gastrointestinale au prezentat multe dezechilibre la nivelul microbiomului intestinal. O abordare probiotică ar trebui să acționeze ca un mijloc de a restabili o microbiotă sănătoasă. Pentru a confirma eficacitatea terapiei cu probiotice la copiii cu tulburări din spectrul autist, sunt necesare studii mai ample cu analize de laborator ale microbiotei pentru o direcție mai bună. Cercetările ulterioare asupra axei creier-intestin-microbiom pot duce la noi metode de identificare a tulburărilor gastrointestinale la copiii cu tulburări din spectrul autist și noi tratamente pentru reducerea simptomatologiei în autism.

Corelații între markerii biochimici decelați la copiii și tinerii diagnosticați cu TSA

În ceea ce privește corelațiile dintre parametrii biochimici analizați am obținut în două cazuri corelație între variabile, deoarece valoarea coeficientului de probabilitate p a fost mai mic decât 0.05. Între sodiu seric și fier seric avem coeficientul de corelație Spearman's rho de 0,578, valoare situată între 0,5 și 0,7 ceea ce ne arată că avem o corelație pozitivă moderată

deci indică faptul că o eventuală creștere a sodiului, este asociată cu o creștere a fierului. De asemenea avem valoarea coeficientului de determinare $R^2_{\text{Linear}} = 0.209$.

Între magneziu seric și fosfor seric avem coeficientul de corelație Spearman's rho de -0,402*, valoare situată între -0,3 și -0,5, ceea ce ne arată că avem o corelație negativă slabă până la moderat indicând faptul că o eventuală scădere a fosforului, este asociată cu o creștere a magneziului. De asemenea avem valoarea coeficientului de determinare $R^2_{\text{Linear}} = 0.111$.

Chestionarul adresat părinților

Ceea ce am dorit noi să evidențiem în urma realizării și aplicării acestui chestionar a fost faptul că părinții trebuie să conștientizeze cât de important este ca organismul copiilor cu autism să se afle într-un echilibru biochimic și să înțeleagă faptul că starea de sănătate a acestora se poate ameliora prin lucrul în echipă.

În concluzie, se poate spune că tulburările din spectrul autist apar tot mai frecvent în ultimii ani. Apar la copii și persistă pe tot parcursul vieții, de aceea se recomandă diagnosticarea precoce. Astfel, este necesară o echipă multidisciplinară formată din medici pediatri, psihiatri și psihologi (specializați în autism) pentru a confirma diagnosticul și gravitatea acestuia. Tratamentele potențiale pentru manifestările tulburărilor din spectrul autismului includ medicamente care au fost dezvoltate pentru a trata alte afecțiuni care interferează secundar cu unele dintre simptomele autismului. Intervenția timpurie și intensivă poate ajuta semnificativ la recuperarea copiilor cu autism. Menționăm faptul că descoperirile noastre contribuie la extinderea bazei actuale de cunoștințe privind dezechilibrele biochimice în autism și oferă noi motivații pentru cercetări ulterioare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Bouillon, R., Marcocci, C., Carmeliet, G., et al. (2020). Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.*, 40(4): 1109–51.
2. Dafinoiu, I. (2000). Elemente de psihoterapie integrativă, Polirom Publishing House.
3. Frith, U. (2003). Development and neurophysiology of mentalizing, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*.
4. Gelder, M.(1983). *Tratat de Psihiatrie*, Oxford University Press.
5. Gialloreti, E.L., Mazzone, L., Benvenuto, A. (2019). Risk and protective environmental factors associated with autism spectrum disorder: evidence-based principles and recommendations. *J. Clin. Med.*, 8: 217.
6. Hadjiu, S., Călcîi, C. (2020). Tulburările de spectru autist și sindromul autistic la copii. Republica Moldova, Editura Universității de Stat de Medicină și Farmacie" Nicolae Testemițanu".
7. Jenner, P. (1994). Oxidative damage in neurodegenerative disease, *Lancet*, 796-798.
8. Kidd, M.P. (1997). Glutathione: Systemic Protectant Against Oxidative And Free Radical Damage. *Alternative Medicine Review*, 23.
9. Leaf, R., McEachin, J., Dayhorsh, J., Boehm, Marlene. (2010). Ghid de Terapie ABA - Strategii de modificare a comportamentului copiilor autiști, București, Editura Frontiera.
10. Roșoiu, N. (2010). *Biochimie Medicală – Curs*, Constanța, Editura Ovidius University Press.
11. Secară, O. (2007). *Creierul social. Autism, neuroștiințe, terapie*. Timișoara, Editura Artpress.
12. Sparrevohn, R., Howie, P. M. (1995). Theory of mind in children with autistic disorder: Evidence of developmental progression and the role of verbal ability, *Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines*, 36(2).
13. Stoner, R., Chow, M. L., Boyle, M. P., Sunkin, S. M., Sheep, P. R., Roy, S., Courchesne, E. (2014). Patches of disorganization in the neocortex of children with autism. *New England Journal of Medicine*, 370 (13): 1209-1219.
14. Șerban, M., Roșoiu, N. (2003). *Biochimie Medicală, Volumul I: Principii de organizare moleculară*, Constanța, Editura Muntenia.