

Биохимические аномалии при аутизме

БОКША И.С.

Введение

Настоящий обзор посвящен биохимическим аномалиям, встречающимся при расстройствах, классифицируемых в психиатрии (ICD-10 раздел F84.-) как детский аутизм – «первазивные расстройства развития нервной системы, ПРР», (neurodevelopmental disorder). В этот раздел включены: аутистическое расстройство (или синдром Каннера, аутистическое расстройство, психоз раннего детского возраста) – F84.0; атипичный детский аутизм – F84.1; синдром Ретта – F84.2; другие дезинтегративные расстройства детского возраста – F84.3, гиперактивные расстройства, сочетающиеся с умственной отсталостью и стереотипными движениями – F84.4; а также синдром Аспергера – F84.5 (ICD-10, редакция 2005 г.).



Актуальность исследования аутизма

Рост частоты заболеваемости первазивными расстройствами развития в последние десятилетия

Еще в 1992 г. Gillberg & Coleman отмечали рост заболеваемости первазивными расстройствами развития с аутистическими симптомами.

В США и Великобритании рост заболеваемости аутизмом (заболеваниями спектра ПРР) не может быть отнесен на счет улучшения диагностики или выявляемости фактов заболевания (Blaxill, 2004). В США всего за 20 лет отмечен рост заболеваемости более чем на порядок (от менее 3 случаев на 10 тыс. детей в 70-е годы до более 30 на 10 тыс. в 90-е годы прошлого столетия), а в Великобритании за 10 лет заболеваемость возросла более чем в 3 раза (от менее 10 случаев на 10 тыс. в 80-е годы до ~ 30 в 90-е годы). Рост заболеваемости всем спектром ПРР составил от 5-10 до 50-80 на 10 тыс. детей в обеих странах и вызвал серьезную озабоченность общества (Blaxill, 2004). В недавнем обзоре встречаемость заболеваний этого спектра оценивается как 10-20 случаев аутизма и 60 случаев всех ПРР на 10 тыс. детей (Santangelo & Tsatsanis, 2005). Результаты эпидемиологических исследований показывают, что частота встречаемости отдельных форм ПРР варьирует. Несмотря на общий рост заболеваемости аутизмом, наблюдаемый в течение последних 20 лет, (особенно это касается тех ПРР, которые сопровождаются тяжелыми формами задержки умственного развития с $IQ < 50$), частота встречаемости синдрома Каннера ("nuclear autism", больные с $50 < IQ < 70$) не увеличивалась в период с 1980 по 1992 г., а распределение по полу синдрома Каннера (Gillberg & Coleman, 1992, Башина, 1999) соответствовало 4:1 (мальчики/девочки).

Классификация аутистическиподобных синдромов согласно генезу

Считается, что «аутистический синдром» представляет собой результат сочетанного действия различных этиологических факторов (Gillberg & Coleman, 1992, 2001). Этиология аутизма на сегодняшний день еще не выяснена, но известно, что у заболевания, определяемого как «аутизм», четко прослеживаются наследственный компонент и компоненты, свидетельствующие об инфекционном или аутоиммунном процессах (Van de Water & Ashwood, 2004). Предполагается, что вклад генетического (наследственного) компонента в развитие синдрома аутизма составляет до 90% (Bailey et al., 1995), однако, не следует недооценивать влияние факторов среды, которое также имеет большое значение: сходство между монозиготными близнецами составляет менее 100%, причем фенотипическое выражение ПРР у них сильно варьирует, (Santangelo & Tsatsanis, 2005).

В современной отечественной классификации детского аутизма особое внимание уделяется феномену аутистической симптоматики при детской шизофрении (Башина, 1999). В зарубежной литературе в ряде независимых исследований также выделен тот факт, что при шизофрении с ранним (в детстве) началом у части больных наблюдаются ранние симптомы ПРР. По данным магнитного резонанса *in vivo*, возрасту начала заболевания, IQ или реакции на медикаменты больные шизофренией с ПРР не отличались от больных без симптомов ПРР. Лишь по степени уменьшения объема серого вещества группа с ПРР достоверно отличалась от группы без ПРР, и это позволило сделать предварительное заключение о том, что ПРР при детской шизофрении служит неспецифическим маркером особенно тяжелой формы ранней аномалии развития (Sporn et al., 2005).

Существуют многочисленные гипотезы, которые связывают развитие аутизма с генетическими аномалиями, осложнениями при родах, действием токсических агентов, пре-, пери- и постнатальными инфекциями (заболевание краснухой при беременности является существенным фактором риска развития аутизма у будущего ребенка). Десятая часть детей с диагнозом «первазивное расстройство развития» на самом деле стра-

дает каким-либо другим из уже известных или описанных ранее заболеваний (Brasic, 2005).

Открытие «макроскопических» хромосомных аномалий, служащих причиной аутичного поведения, привело к вычленению более определенных патологий; их называют «болезнями хромосомного генеза», или «расстройствами хромосомного генеза» (Башина, 1999). Наиболее известен синдром ломкости X-хромосомы. Определенные метаболические расстройства (болезни, связанные с нарушением обмена аминокислот, пуринов, пиримидинов) также сопровождаются аутистической симптоматикой. Эти заболевания могут быть обусловлены дефектом (мутацией) как единичного гена, в том числе регуляторного, так и комплекса генов; по некоторым оценкам, их число достигает 15 (Santangelo & Tsatsanis, 2005). Остальные аутистическиподобные синдромы относятся к группе «неясного», неизвестного генеза (Башина, 1999).

В настоящем обзоре мы не останавливаемся на вопросах генетики аутизма (выяснения сцепленности отдельных генов с предрасположенностью к развитию аутистическиподобного синдрома): этот огромный пласт работ требует особого рассмотрения (Bartlett et al., 2005). Отметим лишь, что в интернете создана база данных The Autism Chromosome Rearrangement Database, в которой суммированы данные, касающиеся хромосомной локализации генов, связанных с аутизмом и родственными синдромами. Интересно, что практически на каждой хромосоме генетикам удалось локализовать один или несколько локусов, в большей или меньшей степени связанных или сцепленных с аутизмом (большинство воспроизводимых находок связано с хромосомой 1, локусом 1p (Bartlett et al., 2005), а также локусами 7q, 2q, 17p11 и 15q11). Вклад генетических факторов в развитие аутизма обычно оценивают как сочетанный эффект многих, более десяти, локусов. Это заключение отчасти основано на существенно меньшем сходстве дизиготных близнецов по сравнению с монозиготными, и подтверждается отсутствием строгих доказательств сцепления в исследованиях всего генома в целом (Jiang et al. 2004). Здесь мы лишь коснемся отдельных молекулярно-генетических работ, где выяснялась роль генов в связи с их функцией.

Краткая история развития биохимического направления исследований аутизма

В книге шведского и американского психиатров Gillberg & Coleman (1992) описана история исследования детских аутистических синдромов, при этом проведена параллель между аутизмом и задержкой умственного развития. Отмечено, что и то и другое в значительной степени представляет собой неспецифический синдром и является результатом большого числа заболеваний. Изучение обоих аномалий значительно затруднено тем фактом, что мозг является наиболее сложным объектом для применения биохимических подходов. В основном заключения о состоянии мозга были сделаны на основе данных, полученных методом ЯМР *in vivo*, а также – косвенно – на основании анализов крови и других жидкостей.

Открытие в 1866 г. трисомии по 21 хромосоме (Down J.L.) привело к большому прорыву в дифференцировании отдельных заболеваний в области задержки умственного развития. Вероятно, с этого момента биохимические исследования можно разделить на два разных направления: изучение общих аномалий (задержка) и специфических черт (определение отдельного заболевания как такового). В последующие годы наиболее успешными оказались поиски специфических аномалий у отдельных больных. В результате таких исследований, установивших точное соответствие конкретной биохимической аномалии определенной форме задержки психического развития, на сегодняшний день некоторые дети спасены от участи на всю жизнь остаться психически больными, «умственно отсталыми» людьми (например, в случае детского гипотирозидоза и фенилкетонурии).

Биохимические исследования больных аутизмом также можно разделить на две группы: 1) поиск одиночной (или, по крайней мере, общей) аномалии, характерной для аутизма, и 2) определение специфических метаболических отклонений, что могло бы способствовать подбору индивидуального лечения (Gillberg & Coleman, 1992). Во втором направлении наблюдаются определенные успехи, и вычленение нескольких групп так называемых «метаболических болезней» привело к разработке терапевтических и превентивных подходов, тогда как в

первом направлении прогресса не наблюдается: пока не обнаружено ни одной биохимической аномалии, встречающейся абсолютно у всех больных аутизмом.

О том, какие молекулярные нарушения имеют место в мозге больных аутизмом, известно мало, вероятно, вследствие малой доступности аутопсийного материала. Ситуация с аутизмом сходна с положением в исследованиях шизофрении – для обоих заболеваний характерна гетерогенность, множественность как генетических компонентов, так и обнаруженных биохимических аномалий (в связи с чем предложено множество гипотез о причинах и механизмах развития этих заболеваний). Ни одна из гипотез еще не превратилась в устойчивую теорию, но в лечении шизофрении достигнут определенный прогресс, связанный с применением антипсихотиков-нейролептиков. Адекватного медикаментозного лечения аутизма еще нет, хотя общей коррекцией метаболизма удастся достичь некоторого успеха в нормализации состояния больных детей, а с применением препаратов психиатрической практики (антипсихотиков, антидепрессантов и др.) возможно бороться с отдельными симптомами аутизма.

Вместе с тем, наблюдающийся в последние годы существенный рост количества нейрохимических (биохимических) исследований метаболизма у больных аутизмом позволяет если не подвести итог, то, по меньшей мере, наметить основные направления (метаболические пути), где обнаружены значительные нарушения, и суммировать некоторые достижения в области терапии.

Нарушение метаболизма аминокислот

Нарушение метаболизма аминокислот в ряде случаев приводит к развитию аутистическиподобного синдрома. Фенилкетонурия представляет собой пример наиболее изученного «метаболического расстройства» с выясненным генезом. В большинстве случаев оно связано с мутацией определенного гена, кодирующего фенилаланингидроксилазу, что приводит к нарушению функционирования этого фермента (превращающего фенилаланин в тирозин) и накоплению фенилпировиноградной и фенилуксусной кислот, которые, циркулируя в крови, оказы-

вают угнетающее действие на ЦНС (Gillberg & Coleman, 1992). Эта болезнь была описана в 1934 году F. Lill, еще до того как Kanner описал аутизм. К настоящему времени разработаны способы пренатальной (и постнатальной) диагностики и коррекции метаболизма с помощью диет (ограничение потребления фенилаланина и введение в рацион предшественников нейромедиаторов – катехоламинов и серотонина). Сначала казалось, что эта форма аутистическиподобного синдрома вскоре должна исчезнуть совсем, но выяснилось, что причина фенилкетонурии заключается не в единичной мутации определенного гена. Реакция гидроксилирования фенилаланина зависит от нескольких компонентов: самого фермента, его кофактора (тетрагидробиоптерина) и набора ферментов, обеспечивающих синтез кофактора, причем мутации могут затронуть любое из этих звеньев. Поэтому важна ранняя диагностика биохимических отклонений – для правильного и своевременного выбора терапии. В 1975 г. был описан случай фенилкетонурии (разновидность - гиперфенилаланинемия), вызванной дефектом фенилаланингидроксилазной системы в ином месте, чем сама фенилаланингидроксилаза, а именно в дигидроптеридинредуктазе (Kaufman et al., 1975). Дифференциально-диагностическим признаком этого редкого нарушения метаболизма может быть сверхчувствительность к антибиотик у триметоприм-сульфаметоксазолу.

У некоторых больных оба упомянутых фермента могут быть незатронутыми, а нарушается метаболизм тетрагидробиоптерина, в этом случае терапия включает введение в рацион этого кофактора или его синтетических аналогов (Kaufman et al., 1983).

Вопрос о том, всегда ли (или как часто) при фенилкетонурии наблюдаются аутистические симптомы, останется нерешенным благодаря успехам в корректирующей терапии, но это – единственное врожденное нарушение метаболизма аминокислот, дающее существенное число больных с аутистическими симптомами (Gillberh & Coleman, 1992).

В отличие от работ с описанием синдромов, связанных с задержкой умственного развития, работ о нарушениях метаболизма аминокислот, приводящего к развитию аутизма, относительно немного. Описаны случаи, когда гистидинемия (Rutter

& Bartak, 1971, Kotsopoulos & Kutty, 1979) сопровождалась постановкой диагноза детский аутизм.

Нарушение глутаматной нейромедиаторной системы

По-видимому, нарушения структуры (или изменения скорости синтеза) компонентов нейромедиаторных систем (рецепторов и переносчиков), в частности, глутаматной, а также холинергической, серотонинергической, дофаминергической, ГАМКергической, а также метаболизма нейромедиаторов играют центральную роль в развитии «эндогенного» аутизма типа синдрома Каннера («nuclear» аутизм).

Исследование детей младше 10 лет, проведенное в 1996 году, показало, что концентрации ряда свободных аминокислот (глутамата, глутамина, аспартата и таурина) в плазме больных аутизмом, отличались от нормальных (Moreno-Fuenmayor et al., 1996). В целом у всей группы больных детей концентрации глутамата и аспартата оказались достоверно повышенными, а глутамина и аспарагина – пониженными, а у половины детей наблюдалось отклонение от нормы концентрации таурина. Высказано предположение о том, что отклонение от нормы уровней глутамата может быть вызвано присутствием повышенных количеств этой аминокислоты в пище, а может носить и эндогенный характер (быть результатом нарушений метаболизма глутамата, блокировки рецепторов или изменений функции переносчиков). Повышение концентрации таурина, скорее всего, носит компенсаторный характер.

Позднее эти данные были подтверждены в другом исследовании, где определяли концентрации свободных аминокислот в плазме крови больных аутизмом или синдромом Аспергера, их родителей и родных братьев и сестер, а результаты сравнивали с данными, полученными при изучении здоровых людей того же возраста (Aldred et al 2003). У больных детским аутизмом и синдромом Аспергера и их родных уровни глутамата, фенилаланина, аспарагина, тирозина, аланина и лизина оказались достоверно повышенными, а глутамина – пониженными по сравнению с контрольной группой. Уровни других аминокислот не отличались от контрольных. Результаты показывают, что

больные аутизмом дети рождаются в семьях с нарушением регуляции метаболизма аминокислот, что служит указанием на биохимическую основу данного заболевания.

Глутаматергическая гипотеза аутизма

Из всех аминокислот, концентрация которых изменена в крови больных аутизмом, особый интерес представляет глутаминовая кислота (глутамат).

Глутамат – возбуждающий нейромедиатор в мозге, непосредственно участвующий в когнитивных функциях (память и обучение).

Глутамат играет важную роль в развитии нервной системы, критическую – для выживания нейронов, роста, дифференцировки, развития циклов и цитоархитектуры. Повышенные концентрации глутамата оказывают токсическое действие, называемое excitotoxicity, и влияют на процесс миелинизации нервных волокон.

Даже небольшие изменения параметров, оказывающих влияние на развитие нервной системы (концентрации глутамата), могут вызывать критические изменения в функционировании развивающегося мозга. Нарушения, являющиеся следствием этих изменений, могут варьировать от незначительных проблем в поведении и обучении до аутизма, расстройства (дефицита) внимания и неконтролируемой агрессии. Оказывая воздействие на гипоталамус и его связи с лимбической системой, нейротоксины, в том числе повышенная концентрация глутамата, могут существенно влиять на поведение.

Существует несколько причин привлекательности глутаматной гипотезы аутизма:

- Глутаматные рецепторы сосредоточены в областях мозга, в которых обнаружены нейропатологические изменения при аутизме (мозжечок, гиппокамп).

- Аутизм, вероятно, заболевание, связанное с патологией развития нервной системы, а глутамат играет критическую роль в развитии нервной системы (участвует в регуляции цитоархитектуры, роста нейронных отростков, в синаптогенезе).

- Во взрослом мозге глутаматные рецепторы участвуют в долговременной

потенциации – физиологическом процессе, лежащем в основе обучения и памяти. Предполагается, что некоторые из поведенческих аномалий аутизма могут быть обусловлены дефицитом памяти.

- Глутамат, вероятно, играет роль в формировании эмоционального поведения. Нарушение глутаматной нейромедиаторной системы может быть причиной когнитивного дефицита при аутизме.

- Симптомы, вызываемые у психически здоровых людей (добровольцев) при приеме препаратов, действующих на глутаматные рецепторы и снижающих глутамат-зависимую передачу нервных импульсов (кетамин, фенциклидин), сходны с некоторыми симптомами аутизма и шизофрении (искаженное восприятие боли, повышенный интерес к деталям, а также позитивные симптомы шизофрении). С другой стороны, блокада глутаматных рецепторов может облегчать аутистические симптомы: анестезия кетамин (блокатором глутаматных рецепторов) оказывает успокаивающее действие, повышает концентрацию внимания у детей, страдающих аутизмом. Принципиальное отличие шизофрении от аутизма состоит в противоположной реакции больных на антагонисты глутаматных рецепторов: у больных шизофренией наблюдается значительное усиление симптомов психоза при приеме препаратов типа кетамина.

В 1998 году на основании сравнительных нейроанатомических исследований и анализа микроскопических изображений нервной ткани, богатой глутаматергическими нейронами, у больных аутизмом и у психически здоровых лиц, а также на основе сходства симптомов, вызываемых антагонистами глутаматных рецепторов, и симптомов аутизма, было выдвинуто предположение о том, что детский аутизм – это расстройство, связанное с нарушением функции глутаматергической системы (Carlsson, 1998). Уже тогда было высказано предположение о возможной перспективности применения агонистов глутаматных рецепторов в лечении аутизма.

Результаты приведенных выше исследований крови при аутизме (хотя они немногочисленны) указывают на отклонения от нормы концентрации глутамата и ГАМК в

сыворотке и тромбоцитах больных аутизмом. Исследования мозга больных аутизмом еще малочисленнее. Так, в 2001 г. опубликована работа (Purcell et al., 2001), в которой с помощью техники *microarrays** к ДНК с использованием образцов аутопсийного мозга 10 больных аутизмом были оценены глобальные изменения экспрессии генов. У всех 10 больных были исследованы образцы мозжечка, где описаны наибольшие морфологические изменения при аутизме (в четырех случаях также исследовали образцы префронтальной коры и в трех – скорлупы и хвостатого ядра). Кроме того, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)** с обратной транскриптазой оценивали количество мРНК для тех генов, экспрессия которых оказалась отличной от контроля по данным *microarrays*. Также оценивали количество белка иммунохимическим методом (для тех белков, гены которых отличались измененной экспрессией при аутизме).

По данным *microarrays* оказалось, что более всего от контроля отличалась (достоверно повышалась) экспрессия генов, кодирующих переносчик глутамата (EAAT 1), и этот результат был подтвержден анализом количества мРНК. Достоверно увеличивалось (втрое по сравнению с контролем) также и количество белка EAAT 1.

Обнаружено также повышение количества мРНК другого переносчика глутамата – EAAT 2 и повышение количества белка EAAT 2.

Оба переносчика EAAT 1 и EAAT 2 локализованы в астроглии, их основная функция – удаление глутамата из синаптической щели. Известно, что количество белка и активность этих переносчиков контролируется концентрацией внеклеточного глутамата. Возможно, все это свидетельствует в пользу того, что повышенные уровни EAAT 1 и EAAT 2 при аутизме могут быть обусловлены повышенной концентрацией внеклеточного глутамата.

Благодаря генетическим исследованиям в последнее время накоплено много **microarrays* – "микрээррей" – новая (созданная на рубеже XX-XXI веков) технология, основанная на гибридизации ДНК/РНК и позволяющая проводить скрининг микрообразцов, например, для того, чтобы определить относительную интенсивность экспрессии генов.

**ПЦР с обратной транскриптазой – полимеразная цепная реакция, широко применяющаяся в медицине (а также во многих других областях науки и промышленности), принцип которой состоит в амплификации (циклическом воспроизведении множественных копий) ДНК на РНК, содержащейся в микроколичествах в исследуемых образцах.

данных, свидетельствующих в пользу участия различных компонентов глутаматной системы в патогенезе аутизма. Например, обнаружена высокая степень связи аутизма с полиморфизмом одиночных нуклеотидов в гене SLC25A12, кодирующем митохондриальный аспартат/глутаматный переносчик AGC1 (Ramos et al., 2004). Необходимы дальнейшие исследования с целью подтверждения этой связи и расшифровки потенциальной этиологической роли AGC1 при аутизме.

Сканирование генома человека указало на участок хромосомы 6q21 в качестве вероятного кандидата сцепления с аутизмом. Этот участок содержит ген глутаматного рецептора 6 (белок GluR6, или GRIK2), который представляется функциональным кандидатом, ответственным за данный синдром. Результаты исследований свидетельствуют о достоверной сцепленности GluR6 с аутизмом (Jamain et al., 2002, Shuang et al., 2004). Интересно, что недавняя публикация Bah et al. (2004) свидетельствует о сцепленности GRIK2 (или GluR6) с шизофренией.

Имеются веские основания считать, что в этиологии аутизма и при расстройствах речи играет роль и участок хромосомы 7q21-34 (Serajee et al., 2003). Он содержит ген метаботропного глутаматного рецептора 8 (GRM8), который по своему положению и функции также может быть вероятным кандидатом на роль патогенетического фактора аутизма. Ген GRM8 кодирует рецептор, осуществляющий отрицательный контроль глутаматной нейротрансмиссии и таким образом предотвращающий патологические изменения, вызванные перевозбуждением нейронов.

Недавно была сформулирована гипотеза о механизме развития патологии, связанной с ломкостью X-хромосомы (наиболее частой наследственной причиной задержки умственного развития и одной из идентифицированных причин аутизма) (Bear et al., 2004). Эта гипотеза, возможно, объяснит многие неврологические и психиатрические аспекты синдрома ломкости X-хромосомы.

сомы. Согласно этой гипотезе, при синдроме ломкости X-хромосомы нарушаются многие функции глутаматных метаболитных рецепторов. Если эта гипотеза найдет дальнейшее подтверждение, она будет способствовать развитию новых направлений фундаментальных исследований и терапевтических подходов к лечению аутизма, связанного с ломкостью X-хромосомы.

Для разработки клинических подходов к лечению аутизма необходимы дальнейшие исследования по выяснению роли глутаматной системы в его патогенезе. Это особенно важно в связи с тем, что как повышенный, так и пониженный уровень глутамата оказывают пагубное влияние на развивающийся мозг. Поскольку аутизм в настоящее время диагностируется только на основании клинической картины (симптомов), дополнительные нейробиохимические исследования по обнаружению маркеров заболевания и/или идентификации наиболее нейробиохимически гомогенных подгрупп могли бы принести огромную пользу.

Попытки фармакологического лечения больных аутизмом препаратами, действие которых направлено на глутаматергическую систему, описаны в разделе фармакотерапии.

Нарушение метаболизма пептидов при аутизме

Опиатные пептиды

Для больных аутизмом характерна относительно более высокая, чем у нормальных детей, толерантность к болевым воздействиям, а также в ряде случаев нанесение повреждений собственному телу. Некоторые симптомы аутизма схожи с симптомами, типичными для людей, страдающих опиатной зависимостью (лабильный аффект, стереотипное поведение, «уходы» от стимулов). Эти факты породили интерес исследователей к опиатной системе у больных аутизмом. Известны сообщения о сниженном уровне эндорфинов (опиатов), а именно бета-эндорфина – в плазме и моче больных аутизмом (Weizman et al., 1988, Sandman et al., 1991), хотя разными группами исследователей получены противоречивые данные (Gillberg & Coleman, 1992).

О нарушении метаболизма нейрорегуляторных пептидов у больных аутизмом было известно давно (Weizman et al., 1984, 1988). А в 2004 году было опубликовано сообщение о

положительных результатах, полученных при лечении детей с эндогенными психическими заболеваниями, в частности, с детским аутизмом, отечественным препаратом «биолан», созданным на основе естественных для организма человека пептидов - регуляторов дельта-сна (Клюшник и др., 2004). У 78% больных детей после лечения неуплептилом в сочетании с биоланом (группу сравнения лечили неуплептилом в сочетании с глицином) при анализе негативной симптоматики наблюдались тенденции к снижению таких аутистических проявлений как эмоциональная отгороженность, малоконтактность, нарушение абстрактного мышления. У детей повышалась эмоциональная откликаемость, улучшались речевые функции, уменьшались проявления псевдоглухоты. Анализ по шкале PANSS показал более высокую эффективность биолана по сравнению с глицином.

Секретин и аутизм

Недавно было обнаружено, что пептид секретин имеет отношение к аутизму: внутривенное введение секретина детям, больным аутизмом, вызывает усиление секреции печени и поджелудочной железы, в пять раз превосходящее по силе эффект, вызываемый секретинном у здоровых детей. После секретинового теста в отдельных исследованиях отмечено улучшение умственных способностей больных детей (K_ves et al., 2004). Иммуногистохимические исследования локализации секретина в мозге человека показали, что он синтезируется в гиппокампе и миндалинах. Результаты исследований свидетельствуют о том, что секретин служит не только желудочно-кишечным, но и нейрорегуляторным пептидом, а его наличие или отсутствие может играть роль в развитии расстройств поведения.

Секретин синтезируется и в гипоталамусе, в связи с чем предполагается наличие нейрорегуляторной связи между периферической и центральной системами при реакции на стресс. При этом секретин, возможно, играет роль в регулировке обеих систем при адаптации к стрессу (Welch et al., 2004).

Взаимодействие нейромедиаторных систем

В патогенезе аутизма задействованы, по-видимому, все нейромедиаторные системы, а именно: глутаматергическая,

серотониновая, ГАМК-ергическая, ацетилхолиновая, дофаминергическая, норадреналиновая и опиатная нейромедиаторные системы [www.autisme.ocisi.net/].

Исследования *in vitro* и эксперименты на животных подтверждают взаимодействие и взаимосвязь нейромедиаторных систем, поэтому не следует выделять роль какой-либо одной из этих систем в качестве первопричины возникновения аутизма (Marek, 2000, McDougle & Posey, 2002); это относится и к другим психическим заболеваниям (Бокша, 2004).

Поведенческие модели когнитивных расстройств при аутизме и шизофрении предложены Nilsson и основаны на действии соединения «МК-801» – антагониста глутаматных (NMDA типа) рецепторов – на мышей (Nilsson et al., 2004). Предполагается, что процессы, происходящие в нервной системе животных, которым вводят МК-801, могут имитировать нарушения глутаматергической нейромедиаторной системы в мозге при этих заболеваниях, а некоторые аспекты поведения животных напоминают поведенческие симптомы больных психическими заболеваниями. Введение препарата МК-801 вызывает гиперактивность и примитивизацию поведения животных, а антипсихотики частично ослабляют действие МК-801. Недавно показано, что соединение ACR16, влияющее на работу дофаминовой системы, ослабляет вызванную МК-801 гиперактивность и вызывает заметное качественное улучшение поведения животных, причем их двигательная активность приближается к норме.

Предполагается, что ACR16 сможет улучшить когнитивный статус больных аутизмом и шизофренией.

Нейролигины. Дефект синапсов и дисбаланс возбуждающих и тормозящих нейромедиаторных систем

Представляется важной и интересной публикация в электронном издании «The Biochemist» от 28 января 2005г. под заголовком «Ключ к причине аутизма». Исследование, проводимое в Медицинском центре Колумбийского Университета, позволило установить, каким образом биохимический дефект клеток может приводить к развитию аутизма. Результаты работ опубликованы в Science. Суть исследования состоит в установлении связи между дефектом генов

нейролигинов и развитием аутизма.

Нейролигины – это компоненты синапсов, обеспечивающих контакты отдельных нейронов в мозге. Исследователи обнаружили, что утрата нейролигинов нарушает образование связей между нейронами и приводит к нарушению равновесия в их функционировании. Этот дисбаланс служит объяснением дефектов развития нервной системы аутичных детей. «Понимание клеточных дефектов, лежащих в основе расстройств типа аутизма, представляет собой важный шаг на пути к созданию способов лечения» - считает д-р Peter Scheiffele, ассистент профессора физиологии и клеточной биофизики Медицинского центра Колумбийского Университета, главный исследователь данного проекта. Дефект нейролигиновых генов ранее был отмечен у больных аутизмом, но функциональное значение этого дефекта не было оценено. Исследования д-ра Scheiffele показали, что нейроны крысы, лишённые нейролигина, образуют изменённые контакты, по виду напоминающие синапсы больных аутизмом детей.

Каждый нейрон в мозге получает множество различных стимулов, некоторые из которых возбуждающие, а некоторые – ингибиторные, подавляющие возбуждение нейрона. Исследование команды д-ра Scheiffele показало, что гены нейролигинов отвечают за регуляцию равновесия между возбуждающими и ингибиторными синаптическими функциями. Дефект этих генов приводит к селективной потере ингибиторной функции и, следовательно, к повреждению тонкой настройки нейрональных контактов и коммуникаций, т.е. неврологической проблеме, играющей роль в аутичном поведении.

«О процессах контактирования нейронов друг с другом многое еще неизвестно, но наша находка – это уникальный взгляд на внутриклеточные поломки у больных аутизмом», – считает д-р Scheiffele (Scheiffele et al., 2000; Chih et al., 2005).

Серотониновая система

У 30% (а по некоторым данным до 66%) больных аутизмом детей наблюдается повышение концентрации серотонина в крови, или «гиперсеротонинемия». Это послужило основанием для развития серотонинергической гипотезы аутизма и применения лекарств, действующих на серотониновую

систему (эти лекарства обычно назначаются при депрессии). (Yuweiler et al., 1992; Cuccaro et al., 1993; Laszlo et al., 1994; Singh et al., 1997; Baghdadli et al., 2002). Наличие связи между развитием аутизма и нарушениями в серотониновой системе предполагалось уже давно (Westall & Root-Bernstein, 1983), хотя причины «гипер- и гипосеротонинемии» до сих пор не ясны. Следует отметить, что повышение концентрации серотонина в крови типично не только для аутизма, но и для шизофрении (Freedman et al., 1981). В крови серотонин находится преимущественно внутри тромбоцитов, и повышение концентрации серотонина в крови при аутизме обусловлено почти полностью увеличением его концентрации в тромбоцитах (Cook et al., 1993, 1996; Gillberg, 1990).

На сайте utexas.edu/research/asrec/synapse.html размещена информация о научно-медицинских исследованиях участия серотониновой системы в развитии аутизма (охвачен период работ, проводимых при поддержке Национального Института Здоровья (NIH) до 2000 г.). В частности, д-ру Чугани (Diane Chugani) при использовании метода позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) удалось установить, что для мозга здоровых детей характерны возрастные изменения интенсивности синтеза серотонина (Chugani et al., 2004; Chandana et al., 2005). Таких изменений в мозге больных аутизмом не происходит (синтез серотонина оценивали методом ПЭТ как во всем мозге в целом, так и в отдельных областях с целью идентификации нарушенных при аутизме нейрохимических путей).

Возможно, в будущем, чтобы облегчить симптомы аутизма, медикам удастся регулировать эти процессы с помощью фармакологических средств, модулирующих синтез серотонина.

Кроме того, измененная (по сравнению с контролем) концентрация серотонина отмечена при задержке умственного развития, связанной с различными синдромами, причем в некоторых случаях эти заболевания отнесены к спектру аутистическиподобных состояний (детский гипертиреоз, осложнение при краснухе беременных, туберозный склероз, синдром Вильямса. Пониженная концентрация серотонина характерна для

фенилкетонурии и синдрома Корнелия де Ланге. Известно, что изменения концентрации серотонина обратимы, и при устранении биохимической аномалии, служащей причиной, например, задержки развития (фенилкетонурия, гипотиреоз), уровень серотонина может нормализоваться (Gillberg, 1990).

Недавние молекулярно-генетические открытия свидетельствуют о возможном участии аномалии переносчика серотонина в развитии аутистических симптомов. Так, исследовалась связь риска возникновения задержки развития, сопровождающейся специфическим аутичным фенотипом (Betancur et al., 2002; Mulder et al., 2005), с полиморфизмом гена переносчика серотонина (HTT, SLC6A4). Обнаружено, что интрон или соседние с ним районы этого гена с большой степенью вероятности могут играть роль в специфических аспектах поведения, свойственного больным аутизмом.

Синдром Смита-Лэмбли-Опица (SLOS) характеризуется задержкой умственного развития, возникающей вследствие врожденного дефекта 3- β -гидроксистероид D 7-редуктазы (DHCR7, 602858 OMIM)^{***} – фермента, необходимого для синтеза холестерина. На мышах создана модель SLOS с нарушением активности Dhcr7: у таких животных наблюдаются аномалии гиппокампа, и, что важно, аномальное развитие серотонинергических нейронов (Waage-Baudet et al., 2003). Последнее представляет интерес в связи с тем, что серотонин играет существенную роль в заболеваниях аутистического спектра, а недавние клинические исследования показали, что у половины больных со SLOS наблюдается аутичное поведение.

Иммуногистохимический анализ мутантных мышей показал увеличение общего числа серотонинергических нейронов. Эти наблюдения могут облегчить понимание поведенческого фенотипа SLOS, и, возможно, позволят в будущем найти терапевтические подходы, связанные с модуляцией серотонинергической системы.

Лекарства – ингибиторы обратного захвата серотонина, применяемые при аутизме, перечислены в разделе «фармакотерапия».

***здесь и далее цифры обозначают номер соответствующей записи (или вхождения) в on-line базу данных «наследование по Менделю у человека, OMIM».

Метаболизм катехоламинов и дофаминовая система

В метаболическом пути биосинтеза катехоламинов «ошибки» в работе ферментов вызывают заболевания ЦНС. Так, недостаточность в работе фермента фенилаланингидроксилазы приводит к развитию фенилкетонурии - «метаболического заболевания» с характерными аутистическими симптомами при отсутствии надлежащего своевременного лечения (см. выше). Недостаточность второго фермента, превращающего тирозин в диоксифенилаланин, приводит к неонатальной тирозинемии с симптомами задержки умственного развития (Gillberg, 1990).

Исследования катехоламинов затруднены в связи с фактором стресса, который может быть вызван самим обследованием, что может отражаться на результатах измерений.

Исследования аутопсийного мозга (стриатума) больных с синдромом Туретта (Tourette, 137580 OMIM; у некоторых детей с этим синдромом наблюдаются аутистическиподобные симптомы) показали аномально повышенное поглощение дофамина переносчиками (Minzer et al., 2004).

Обнаружены повышенные концентрации норадреналина и адреналина в плазме крови больных аутизмом, хотя на эти результаты определенно мог повлиять стресс, вызванный процедурой забора крови (Leventhal et al., 1990), а в тромбоцитах уровни этих аминов оказались сниженными (Launay et al., 1987, 1988).

Ацетилхолиновая система

Недавно были найдены (Lambe et al., 2003) изменения префронтальных ацетилхолиновых рецепторов $\alpha(4)\beta(2)$ nAChRs при аутизме и шизофрении (обе патологии характеризуются аномалиями префронтальной коры). В свете этих данных представляются важными экспериментальные результаты, полученные на животных: активация никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChRs) может активировать область префронтальной коры, усиливая внимание и мыслительную деятельность. Никотин способен стимулировать высвобождение отдельных нейромедиаторов во многих областях мозга. Так, показано, что стимуляция nAChRs никотином или эндогенным агонистом – ацетилхолином (АХ) индуцирует повышение

высвобождения глутамата пирамидальными нейронами префронтальной коры.

В недавнем исследовании выяснялась роль никотиновых ацетилхолиновых рецепторов при аутизме (Martin-Ruiz et al., 2004). Были обнаружены аномалии никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в коре и в мозжечке.

Снижение экспрессии гена никотинового $\alpha 4\beta 2$ рецептора в коре мозга является существенной нейрхимической особенностью аутизма, тогда как в мозжечке наблюдаются и аномальные формы структурных субъединиц, из которых состоит этот рецептор, а также аномальные формы $\alpha 7$ подтипа рецептора.

Нейромедиаторная система гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК)

Как упоминалось выше, в одной из гипотез нарушение равновесия возбуждающей (глутаматергической) и тормозящей (ГАМК-ергической) нейромедиаторной систем выдвигалось на роль одного из ведущих факторов патогенеза аутизма (Hussman,

НЕЙРОМЕДИАТОРЫ, физиологически активные вещества, вырабатываемые нервными клетками. С помощью нейромедиаторов нервные импульсы передаются от одного нервного волокна другому волокну или другим клеткам через пространство, разделяющее мембраны контактирующих клеток; это пространство, называемое синаптической щелью, является составной частью синапса. Некоторые нейромедиаторы могут ингибировать активность постсинаптического нервного волокна, т.е. тормозить возникновение в нем нервных импульсов. После проявления своего действия медиаторы обычно разрушаются специфическими ферментами.

Известно около тридцати различных нейромедиаторов. Наиболее важные медиаторы центральной нервной системы – серотонин, дофамин, норадреналин, ацетилхолин и гамма-аминомасляная кислота. В периферической нервной системе особое значение имеет ацетилхолин. Нарушения баланса нейромедиаторов в головном мозгу считаются причиной ряда психических заболеваний

2001). Снижение контроля со стороны ГАМК-ергических нейронов может приводить к гипервозбуждению чувствительных нейронов (Farber et al., 1998): в первую очередь могут повреждаться пирамидальные нейроны (Hussman, 2001), аномалии морфологии и снижение численности которых подтверждены нейроанатомическими исследованиями мозга больных аутизмом.

Обнаружено изменение интенсивности экспрессии генов ГАМК-рецепторов в мозжечке больных аутизмом. Так, ген GABAA (ГАМК) рецептора $\alpha 5$ характеризовался повышенной экспрессией как по данным *microarrays*, так и по количеству мРНК (Purcell, 2001).

Проведенный другой исследовательской группой радиолигандный анализ**** плотности рецепторных участков, относящихся к различным нейромедиаторным системам (включая ГАМК-ергическую), показал достоверное снижение численности участков связывания меченых молекул-лигандов в гиппокампе больных аутизмом (Blatt et al., 2001).

Результаты исследования (McCauley et al., 2004) свидетельствуют в пользу существования одного или нескольких аллелей риска, связанного с развитием аутизма, внутри кластера генов субъединиц GABA(A)-рецептора (кодирующих субъединицы этого рецептора – белки GABRB3, GABRA5 и GABRG3). Эти гены могут служить хорошими кандидатами на роль определяющих при аутизме по их положению (в районе 15q12) и функциям (Martin et al., 2000).

Современные данные о нарушениях в ГАМК-ергической и глутаматергической системах в отдельных областях мозга (в основном это лимбическая система, фронтальная кора, мозжечок, гиппокамп), еще не позволяют представить полную картину поражения мозга, но, несомненно, исследование**** радиолигандный анализ (РЛ) – современный метод, позволяющий оценить аффинность (средство) связывания молекул с определенным типом рецепторов, а также плотность участков связывания таких молекул. В РЛ анализе применяются радиоактивно (чаще тритием) меченные соединения, связывающиеся с рецепторами с различным средством. При создании новых лекарств, действие которых может реализоваться через рецепторы, применяют РЛ анализ – определяют "рецепторный профиль" новой молекулы, т.е. типы рецепторов, с которыми эта молекула может связаться, и константы связывания. Например, на основе данных о конкуренции за место связывания на рецепторе со специфическим известным радиоактивно меченым лигандом можно судить об относительном (большем или меньшем по сравнению с известным лигандом) средстве нового соединения (претендующего на роль лекарственного вещества) к определенным участкам (местам "посадки" эффекторов) на рецепторе.

вания этих нейромедиаторных систем – перспективная область изучения аутизма (Hussman, 2001).

Нарушение метаболизма пуринов и пиримидинов

В медицинской литературе описано много случаев нарушения метаболизма пуринов у больных с аутистическими симптомами (Gillberg & Coleman, 1992), эти нарушения тоже отнесены в разряд «метаболических болезней». Вероятно, это не случайно, поскольку нарушение метаболизма пуринов часто сопряжено с расстройствами поведения или психическими заболеваниями. Обнаружено, что у больных с диагнозом «классический детский аутизм» часто встречается дисфункция метаболизма пуринов.

Было опубликовано сообщение о мальчике с сильно выраженными аутистическими симптомами (Nyhan et al., 1969). При биохимическом обследовании выяснилось, что у ребенка был сильно повышен синтез пуринов *de novo* (судя по скорости образования мочевой кислоты из глицина, превышавшей на порядок контроль). Возможно, высокая скорость образования мочевой кислоты объяснялась повышенной активностью фосфорибозилпирофосфатсинтетазы фибробластов.

Описаны три случая дефицита другого фермента, участвующего в метаболизме пуринов – аденилосукциназы (аденилсукцинатлиазы), у больных аутизмом с сильной задержкой психомоторного развития (Van den Berghe et al., 1997). Детальные метаболические исследования позволили вскрыть причину дефицита активности фермента: оказалось, что имеет место структурная мутация аденилосукциназы (Stone et al., 1992).

Развернутое исследование шести ферментов, участвующих в метаболизме

пуринов, (Stubbs et al., 1982) позволило обнаружить интересную аномалию: активность аденозиндеаминазы оказалась достоверно сниженной у детей, страдающих аутизмом, по сравнению с контролем ($p < 0.02$). Это открытие могло бы служить связующим звеном с другой аномалией – иммунодефицитом при аутизме, поскольку известно, что наследственный дефицит аденозиндеаминазы вызывает тяжелое сочетанное иммунодефицитное расстройство. Расстройства иммунной системы при аутизме выходят за рамки настоящего обзора; отметим лишь, что они подробно рассмотрены в книгах Gillberg & Coleman (1992, 2001).

Белки мозга – претенденты на роль маркеров аутизма

При некоторых неврологических заболеваниях, включая болезнь Альцгеймера, отмечено усиление экспрессии гена кластерина (повышение количества мРНК), но физиологическая функция белка еще не выяснена. При аутизме также изменяется экспрессия гена кластерина, увеличивается количество мРНК, но пока неясно, какое значение это может иметь в патогенезе (Purcell, 2001).

Экспрессия гена EST также повышена при аутизме как по данным *microarrays*, так и по количеству мРНК. Этот ген представляет интерес, поскольку локализован в локусе (Purcell, 2001), связанном с аутизмом (15q).

Предпринимаются попытки выяснить значение гена UBE3A, кодирующего убиквитинлигазу E6-AP, в этиологии аутизма (Jiang et al., 2004; Peters et al., 2004). Этот ген играет определяющую роль в болезни Энджелмена (Angelman, 105830 OMIM). На основе аномалий, обнаруженных в геноме больных аутизмом, и принимая во внимание пониженное количество белка E6-AP в некоторых из образцов мозга больных, авторы *****олигогенной модели – модель, в которой подразумевается участие небольшого числа генов.

*****Протеомный подход – современный подход, интенсивно применяемый в медицине (и других областях науки). Протеом обозначает совокупность всех белков, присутствующих в данном организме (хотя для человека это обычно определенный орган, ткань, тип клеток). Подход сочетает в себе разделение всей совокупности белков двумерным электрофорезом (по зарядам и молекулярной массе) с последующей идентификацией полученных белковых зон (обычно масс-спектрометрией, после предварительного расщепления протеолитическими ферментами и сравнения с имеющимися в базе данных фрагментами). Как микроэрреи, так и протеомный анализ требуют наличия соответствующей приборной базы и применения мощного математического статистического аппарата.

предложили смешанную эпигенетическую-генетическую модель аутизма: предполагается, что определяющими факторами служат как возникшие *de novo*, так и унаследованные факторы. Роль самого по себе гена UBE3A может быть относительно невелика, но белки-посредники (например, белки, к которым фермент UBE3A присоединяет остатки убиквитина) в развиваемой авторами олигогенной модели***** могут служить кандидатами на более важную роль. Исследование Peters et al. (2004) позволило выявить фенотипическое «перекрытие» аутизма и синдрома Энджелмена и усилило предположение о том, что нарушение регуляции гена UBE3A может играть роль в этиологии аутизма.

Протеомный подход***** к идентификации белковых аномалий, обусловленных отклонениями в экспрессии генов, позволил обнаружить изменение свойств глиоксалазы I (т.е. белка Glo1) в аутопсийном мозге больных аутизмом (Junaid et al., 2004). Кроме того, в мозге больных аутизмом было обнаружено достоверное снижение ферментативной активности глиоксалазы Glo1. Прямое определение последовательности (секвенирование) гена, кодирующего глиоксалазу, GLO1, и кодируемой им мРНК позволило обнаружить одиночную нуклеотидную замену C419A: эта мутация вызывает соответствующую замену Ala111Glu в аминокислотной последовательности белка Glo1. Популяционно-генетические исследования показали достоверно повышенную частоту встречаемости мутации A419 у больных аутизмом по сравнению с психически здоровыми людьми.

Возрастание экспрессии гена глиального фибриллярного кислого белка (ГФКБ) при аутизме [Purcell, 2001] тоже представляет интерес: еще в 1993 году было обнаружено повышение количества этого белка в спинномозговой жидкости у больных аутизм-

мом, а в плазме – увеличение уровня аутоантител к этому белку. Если обнаружено увеличение количества мРНК ГФКБ свидетельствует об увеличении количества белка, то, возможно, реактивный глиоз может вносить вклад в патофизиологию аутизма (хотя, немногочисленные исследования, проведенные на аутопсийном мозге, не показали наличия глиоза при аутизме, этот процесс может ограничиваться лишь некоторыми структурами мозга).

Нарушение процессов регуляции перекисного окисления липидов (ПОЛ)

При сравнении статуса ПОЛ в плазме детей, больных аутизмом, с их нормально развивающимися родными братьями и сестрами (контроль) было обнаружено, что количество малонового диальдегида (конечного продукта перекисного окисления жирных кислот) у больных повышено (Chauhan et al., 2004), что указывает на повышение интенсивности ПОЛ при этом заболевании. Уровни основных антиоксидантных белков – трансферрина (белка, связывающего железо) и церулоплазмينا (белка, связывающего медь) достоверно снижены у аутичных детей по сравнению с контрольной группой. Отмечена поразительная корреляция степени снижения количества этих белков и нарушения ранее приобретенных речевых навыков у больных детей.

Проводилось также исследование основных параметров (тиобаритурат-активных соединений, супероксиддисмутаза, каталазы, аденозиндезаминазы и ксантиноксидазы), характеризующих окислительный стресс и антиоксидантную защиту эритроцитов больных аутизмом (Zoroglu et al., 2004). Предполагается, что антиоксидантный статус при заболевании аутизмом изменен, что может отражаться в интенсивности ПОЛ.

В связи с этим, у детей, больных аутизмом, применение диеты, обогащенной антиоксидантами, оправдано с точки зрения регуляции процессов ПОЛ

Терапевтические подходы

Эффективная коррекция поведения, связанного с аутизмом, включает интенсивный поведенческий, образовательный и психологический компоненты (James Robert Brasic, Pervasive Developmental Disorder: Autism. March 16, 2005 www.emedicine.com/ped/topic180.htm)

Что же касается фармакотерапии, несмотря на то, что она неэффективна в устранении причин аутизма (в большинстве случаев причины не ясны), лекарственные средства могут способствовать преодолению связанных с заболеванием позитивных психопатологических расстройств, аффективных нарушений, расстройств поведения, а также коморбидных заболеваний. К сожалению, лишь у четверти больных отмечается положительный эффект при применении лекарственных средств для лечения ПРР (Башина, 1999).

Во Франции фармакологическое лечение аутизма применяется в основном для взрослых пациентов, а в США лечением охвачена половина больных всех возрастов с диагнозом аутизм; тем не менее, попытки лечения аутизма редко базируются на контролируемых исследованиях (Baghdadli et al., 2002).

Лечебные программы, применяемые во всех возрастных группах, можно подразделить на три категории:

- 1 - средства, используемые для нейрохимической коррекции симптомов аутизма;
- 2 - лечение поведенческих отклонений, часто связанных с аутизмом, и
- 3 - широкий спектр витаминов и средств, выводящих токсины, для которых лишь в небольшом количестве случаев отмечен положительный эффект.

Если принять рабочую гипотезу о дисфункции нейромедиаторных систем за основную, то открываются новые перспективы применения препаратов, оказывающих воздействие через нейромедиаторные системы. Действительно, в психиатрической практике (Башина, 1999) «фармакотерапия направлена прежде всего на купирование позитивных психопатологических расстройств» и практикуется применение нейрорептиков – психотропных веществ, основное действие которых реализуется через рецепторы нейромедиаторов (каждый нейрорептик характеризуется определенным рецепторным профилем, а молекула действующего вещества чаще всего способна связываться с разной аффинностью с несколькими типами рецепторов, относящихся к различным нейромедиаторным системам).

Фармакологическое лечение, применяемое при аутизме с целью воздействия на нейромедиаторные системы (категория I),

можно подразделить на несколько разделов:

Категория I

1. Активные соединения, действующие в первую очередь на дофаминовую систему, обладающие наивысшим сродством к дофаминовым рецепторам.

Галоперидол (антагонист дофамина): эффекты, оказываемые этой молекулой, широко изучались при аутизме. Результаты указывают на высокую эффективность в отношении некоторых аутистических симптомов (отсутствие социального поведения, стереотипное поведение) и отклонений в поведении, которые могут быть связаны с аутизмом (вспышки агрессии, гневливость, гиперактивность). Из-за риска побочных действий, например, tardивной (поздней) дискинезии, применение атипичных нейролептиков более безопасно.

Рisperидон (атипичный нейролептик, антагонист дофаминовых и 5-HT_{2A}-серотониновых рецепторов, подавляющий высвобождение глутамата): среди нескольких исследований лишь немногие были контролируемы, последние указывают на положительный эффект в отношении поведения и хорошую переносимость (McDougle & Posey, 2002, McCracken et al., 2002, McDougle et al., 1998).

2. Предпринимаются попытки лечения аутизма фармакологическими препаратами, действие которых направлено на глутаматергическую систему. В 2002 г. врачи Медицинского центра Rush-Presbyterian St. Luke's начали набор 50 больных для проведения клинического исследования с целью оценки эффективности нового вещества в качестве лекарства для больных синдромом фрагильности X-хромосомы и аутизма. Исследование возглавила д-р Elizabeth Berry-Kravis (Berry-Kravis & Potanos, 2004). Она отметила: «В настоящее время на фармацевтическом рынке нет препаратов для лечения когнитивного дефицита, связанного с синдромом ломкости X-хромосомы и с аутизмом. Однако, проведенные за последние годы фундаментальные исследования свидетельствуют о том, что усиление работы глутаматергической нейромедиаторной системы, возможно, могло бы принести пользу в лечении таких больных». Настоящее исследование – это апробация препарата CX516 (Ampalex[®]), соединения из класса ампакинов, активирующих глутаматные AMPA-рецеп-

торы. Ampalex[®] производится фирмой Cortex Pharmaceuticals, исследование поддерживается фондом FRAXA.

Попытка применения при аутизме другого лекарства, действующего на глутаматную систему – ламотриджина – не имела успеха (Belsito et al., 2001). Эффективность лечения больных аутизмом ламотриджином, действие которого направлено на высвобождение глутамата в синапсах, была оценена как низкая, поскольку в клинических тестах улучшения замечено не было, а оценка родителями больных динамики как положительной объяснялась, по-видимому, их ожиданиями и надеждами, связанными с терапией. В то же время опубликованы результаты открытого исследования, в котором отмечен положительный эффект ламотриджина в отношении «аутистических симптомов» при лечении больных эпилепсией (McDougle & Posey, 2002). Также известны положительные результаты применения в контролируемом исследовании антагониста NMDA-рецепторов амантадина в отношении гиперактивности и нарушений речи, причем больные хорошо переносили этот препарат (King et al., 2001, McDougle & Posey, 2002).

Учитывая возможные нейротоксические эффекты повышенных концентраций глутаминовой кислоты в пище, следует с большой осторожностью применять препараты, содержащие эту аминокислоту, в целях лечения аутистических расстройств.

3. Активное вещество действует при посредстве серотониновой системы.

Хлорпромазин: несмотря на полученные вначале обнадеживающие результаты, дальнейшие исследования показали снижение эффективности и развитие тяжелых побочных эффектов, ограничивших применение лекарства.

Флувоксамин, флуоксетин, сертралин (Fluvoxamine, Fluoxetine, Sertraline) – специфические «серотониновые» лекарства, ингибиторы обратного захвата серотонина – тестировались в открытых исследованиях, причем результаты очень различаются. В некоторых случаях (при употреблении флувоксамина) социальное поведение улучшается, а агрессия, речевые ошибки (повторное употребление фраз) и стереотипное поведение становятся менее выраженными, а в других исследованиях отмечена его плохая переносимость и лишь ограниченная эффективность (McDougle et al., 2000,

McDougle et al., 1996). Контролируемых исследований флуоксетина, сертралина, пароксетина (paroxetine), циталопрама (citalopram) не проводилось, а основной результат открытых исследований – это большая эффективность препаратов у молодых (в пост-пубертатном возрасте) и взрослых пациентов, что, вероятно, объясняется возрастными изменениями серотонинергической системы у больных аутистическими расстройствами.

Фенфлурамин (Fenfluramine): лекарство более не производится. В самом начале исследования этого препарата в некоторых работах отмечалось улучшение поведения и контроля над действиями больных аутизмом (см. сайт autisme.ocisi.net), но в дальнейшем большинство контролируемых исследований не подтвердило эффективности фенфлурамина (McDougle & Posey, 2002), более того, была отмечена связь между применением препарата и развитием сердечно-сосудистой патологии.

Известны попытки применения при аутизме неселективного ингибитора обратного захвата серотонина – кломипрамина (Clomipramine): он оказался эффективным в отношении таких симптомов как стереотипное поведение, гневливость, ритуальное поведение, гиперактивность, однако развивались побочные эффекты – изменения ЭКГ, тахикардия, у одного ребенка случился судорожный припадок. Дальнейшие исследования показали, что дети младшего возраста хуже переносят это лекарство, а положительный эффект у них проявляется слабее.

4. Активное вещество, действующее на опиатную систему.

Налтрексон (Naltrexone) блокирует действие эндогенных опиатов на опиатные рецепторы и, как предполагается, снижает уровень эндорфинов; (эндорфины – это вещества, действующие подобно опиатам). Одна из гипотез утверждает, что у больных аутизмом в ЦНС синтезируется избыток бета-эндорфинов. Несколько контролируемых исследований показали улучшение социального поведения и снижение агрессии, однако, эти исследования охватывали маленькие группы больных и более не воспроизводились. Отмечалось некоторое улучшение социализации, у детей появлялась способность к контакту «глаза в глаза», повышалось общее настроение, нормализовалась чувствительность к боли, снижалась тенденция к повреж-

дению собственного тела и стереотипное поведение (см. 1995: сайт autism.org/pages.prodigy.net/unohu/endorphins.htm#Autism). Переносимость препарата хорошая, есть указания на то, что его можно применять для снижения гиперактивности (McDougle & Posey, 2002).

Категория II

Эта категория соответствует лекарствам, активным в отношении нейрхимических нарушений, обнаруженных при аутизме, но основные симптомы, на которые направлено действие этих лекарств, не служат специфическими признаками аутизма по определению ICD-10.

Буспирон (Buspirone): действует при посредстве серотониновой системы (частичный агонист 5-HT_{1A} рецепторов) и может оказывать хорошее действие при эмоциональных расстройствах и нарушениях сна.

Метилфенидат (Methylphenidate): большинство современных исследований касается применения этого норадренергического препарата в детском возрасте. Результаты варьируют: у детей со значительной задержкой умственного развития могут наблюдаться парадоксальные эффекты, а при высоких дозах препарата проявляется побочное действие: притупленный аффект, избегание социальных контактов, раздражительность, снижение настроения (McDougle & Posey, 2002).

Пропранолол (Propranolol): отдельные исследования свидетельствуют о его эффективности при нарушениях поведения.

Клонидин (Clonidine) и гуанфацин (Guanfacine): это α₂-адренергическое лекарство помогает в некоторых случаях при агрессии и гиперактивности.

Категория III

В эту категорию попадает широкий спектр лекарств, в том числе ноотропных средств, так называемых "нейропротекторов", витаминов, пищевых добавок, а также другие методы лечения, используемые при аутизме, в результате применения которых был отмечен положительный эффект (спорадические случаи).

В монографии В.М. Башиной (1999) приведен список препаратов, применяемых в России для купирования симптомов аутизма (веществ, относящихся к I, II и III категориям). Особое внимание уделено

церебролизину, применение которого позволяет сгладить задержки психического развития и добиться некоторого смягчения аутистических расстройств.

Секретин (Secretine): сообщалось о существенном улучшении в отдельных случаях (см. выше), однако контролируемые исследования применения его у больных аутизмом детей не подтверждают этих результатов. Витамины B6, B12 и магний: в нескольких случаях сообщалось об улучшении социализации и поведения, но эти результаты еще не были подтверждены контролируруемыми исследованиями.

Отечественный пептидный препарат «биолан»: положительный эффект описан в контролируемом исследовании на небольшой группе пациентов (Клюшник и др., 2004). При использовании «биолана» как дополнительного средства к неуплепиту (психотропному препарату, нейрорептику) наблюдалась тенденция к редукции аутистических проявлений, появился интерес к окружающему, эмоциональная откликаемость, уменьшились проявления псевдоглухоты, улучшились речевые функции,

«Регуляторы настроения» - литий, карбамазепин, вальпроат: результаты некоторых исследований указывают на положительный эффект применения при циклических расстройствах, но контролируемых исследований не проводилось.

Безглютеновая и безказеиновая диеты: после применения этих диет сообщалось об улучшении социального поведения, однако, контролируемых исследований не проводилось.

Возможность применения электрошоковой терапии при аутизме обсуждается в изданиях, публикующих научно-медицинские гипотезы (Dhossche & Stanfill, 2004). Рациональность применения этого метода при аутизме еще не доказана, но доводы сторонников такого подхода основаны на возможном сходстве аутистического расстройства с кататонией, которое проявляется, в частности, в повреждении ГАМК-ергической системы при обеих патологиях.

Итак, консенсус относительно применения психофармакологических препаратов и нефармакологических способов лечения аутизма ещё не достигнут. Несмотря на многочисленные клинические наблюдения, лишь в небольшом числе контролируемых

исследований оценивались эффективность и безопасность применяемых схем лечения. В настоящее время и до тех пор, пока не будут проведены достаточно подробные контролируемые исследования, применение лекарств ограничено наиболее тяжелыми расстройствами, для которых обычные психолого-образовательные подходы неприменимы.

Роль факторов внешней среды в возникновении аутизма

Гипотезы, терапия, направленная на детоксикацию и достижение метаболического равновесия

Возрастание частоты заболеваемости аутизмом и расстройствами типа аутизма в последние годы заставляет всерьез рассматривать факторы внешней среды как одну из возможных причин заболевания (Blaxill, 2004).

Некоторое время назад высказывались предположения о том, что вакцинация у детей служит толчком к развитию аутизма. Хотя эта гипотеза подвергается критике (Torres, 2003), и уже опубликованы результаты специальных исследований, показывающие безосновательность опасений того, что тройная вакцина MMR (корь-паротит-краснуха) способна увеличить риск развития аутизма (Sengupta et al., 2004), по-видимому, все же следует признать существование связи между вакцинированием ребенка и последующим нарушением развития нервной системы. Однако собственно триггером служит, возможно, не столько антиген, вводимый в организм с целью развития устойчивости к инфекции, а стабилизаторы и консерванты, добавляемые в вакцину и содержащие тяжелые металлы.

Это предположение развивается доктором медицины Stephanie F. Cave, в настоящее время практикующей в Baton Rouge, Louisiana. Интервью с ней было записано Amy Morrison - редактором издания *Mothering*, и опубликовано в интернете в 2002 году.

Доктор Cave – специалист по метаболическому лечению больных. Вместе со своим коллегой д-ром Amy Holmes она лечит в настоящее время более 1900 детей с аутизмом и расстройствами аутичного спектра. У нее три сына: одному из них во время интервью было 10 лет, и ему был поставлен диагноз "синдром гиперактивности с дефицитом внимания».

Её работа с детьми, больными аутизм-

мом, началась с середины 1990 г. (ранее она занималась синдромом расстройства внимания – Attention Deficit Disorder, 143465 OMIM). Анализируя состав крови, мочи и волос детей, больных аутизмом, д-р Cave обнаружила, что их проблема заключается в аномальном метаболизме тяжелых и редкоземельных металлов. В волосах маленьких аутичных детей в 10 раз меньше ртути, чем у здоровых детей (по данным д-ра Amy Holmes) - это результат ее удержания в органах, однако в крови и моче содержатся высокие концентрации других металлов – алюминия, сурьмы, мышьяка, олова (Holmes et al., 2003; Grether et al., 2004).

Д-р Cave указывает на обширный список возможных источников олова, сурьмы, мышьяка и ртути в продуктах и повседневных вещах, окружающих ребенка. Особое внимание она уделяет большим дозам тяжелых металлов, вводимых в организм ребенка с вакцинами: консерванты вакцин – это главный источник металлов в организме младенцев. Это открытие принадлежит биохимику д-ру Bill Walsh из научного центра Pfeiffer Treatment Center. Он протестировал 503 аутичных ребенка и обнаружил, что у 91% из них наблюдается дефицит металлотронеина, тогда как в норме дефицита не наблюдается (результаты опубликованы в мае 2002 г.). Вакцина против инфекционного заболевания, вызываемого *Haemophilus influenzae* тип b, вакцина против гепатита B, дифтерийно-столбнячная вакцина, тройная вакцина против кори-паротита-краснухи содержат ртуть и алюминий.

В организм ребенка ртуть начинает попадать еще во время внутриутробного развития: через плаценту ртуть поступает к эмбриону из крови резус-отрицательных матерей, которым делают вакцинации иммуноглобулинов. Действительно, скрининг показал, что более 53% матерей аутичных детей, наблюдаемых в центре Pfeiffer Treatment Center, резус-отрицательны, тогда как у детей, не страдающих аутизмом, но наблюдаемых в этом центре, только 3 % матерей оказались резус-отрицательными. Вакцина против гриппа, которой в целях профилактики иммунизируют беременных, тоже содержит ртуть. Если будущая мать увлекается морскими продуктами, ее следует предупредить, что многие морепродукты содержат повышенные концентрации ртути.

С иммунизацией вакцинами, получен-

ными генетической инженерией, связан тоже большой риск, поскольку мы наблюдаем усиление аутоиммунных процессов у детей, больных аутизмом.

Таким образом, сама вакцина (антиген) и содержащийся в ней консервант могут представлять угрозу нормальному развитию нервной и иммунной систем ребенка.

Д-р Cave связывает иммунизацию вакцинами, консервированными соединением ртути, с образованием аутоантител к основному миелиновому белку (антитела исчезают с началом лечения и выведением ртути).

В организме детей образуются конъюгаты казеина (из молочнокислых продуктов) и глютена (из пшеницы и др. круп) с опиатами природного происхождения. Эти пептиды (глиадоморфин и казоморфин) оказывают раздражающее действие. Фермент DPPIV, в норме расщепляющий эти пептиды и элиминирующий их, инактивируется ртутью и тяжелыми металлами. Впоследствии у этих детей повышен уровень опиатов в организме. Лечение таких детей заключается в переводе их на бесказеиновую и безглютеновую диету, при этом можно наблюдать достоверное улучшение их поведения (хотя авторам обзора не удалось найти результаты контролируемых исследований в открытой печати).

Вообще, практически у всех детей, которым были поставлены диагнозы задержка речи и развития языковых навыков, дефицит внимания с гиперактивностью, неспецифическое, глубокое нарушение развития, синдром Аспергера и аутизм по DSM-IV, происходит улучшение состояния после начала метаболической терапии, направленной на детоксикацию – защиту организма от токсичности металлов (можно предположить, что все эти заболевания относятся к одному и тому же спектру). У всех детей наблюдается улучшение, когда проводится переобогащение продуктов питания необходимыми компонентами и восстанавливается равновесие кишечной микрофлоры (но эти изменения обратимы, и чем раньше начать лечение, тем лучше результат). В целях детоксикации применяют DMSA (2,3-димеркаптосукцинат), связывающий ртуть, алюминий, сурьму, мышьяк и выводящий их из организма.

Д-р Cave, будучи практикующим врачом с 1986 года, разрабатывает систему детоксикации пациентов, основанную на диетах и

нормализации биохимических процессов, основываясь на уже полученных обнадеживающих результатах. Предварительно проводятся анализы аминокислотного состава и следовых элементов – минеральных веществ и витаминов – в крови. Затем для каждого больного ребенка разрабатывается специальная система питания, учитывающая индивидуальные биохимические отклонения.

Из врачебного опыта д-ра Cave можно сделать вывод: примерно у 40% наблюдаемых детей обнаружено существенное улучшение (около 120 человек), особенно в младшей группе от 2 до 4 лет (прогресс от полного отсутствия речи и зрительного контакта до нормализации обоих показателей).

Итак, гипотеза о тяжелых металлах как токсическом триггере аутизма получила развитие и послужила практическим руководством, позволившим достичь внушительных терапевтических успехов.

В электронном издании другой статьи врача-диетолога (д-ра Russell Blaylock) высказаны соображения, весьма схожие с гипотезой д-ра Cave. Доводы д-ра Russell Blaylock основаны на опыте работы с больными аутизмом и другими заболеваниями нервной системы, а практические рекомендации подкреплены положительными результатами, достигнутыми у больных, прошедших предлагаемые программы лечебного питания.

Д-р Russell Blaylock полагает, что «аутизм» – это всеобъемлющий термин, и в эту категорию попадают дети с различными нарушениями биохимического (метаболического) равновесия. Следовательно, специфический план лечения зависит от индивидуальных потребностей каждого ребенка, хотя некоторые универсальные общие нарушения требуют подходов, применимых в любой неврологической программе питания.

Основную угрозу д-р Blaylock видит в "excitotoxins", т.е. веществах, способных вызывать гибель нейронов из-за их чрезмерной активации (в первую очередь такое действие оказывает повышенная концентрация глутамата из-за чрезмерной активации глутаматных рецепторов NMDA-типа). Железо тоже следует рассматривать как нежелательный компонент диеты, поскольку оно (в форме двухвалентных ионов) часто провоцирует воспаление в нервной системе и от него зависит вирулентность многих микроорганизмов. В диету следует включить продукты,

богатые серой/глутатионом (важнейшим антиоксидантом в организме). Несмотря на то, что глутамат и цистеин служат предшественниками глутатиона, они могут выступать в роли «excitotoxins» и запускать воспалительный процесс в мозге, следовательно, нужно включить в диету продукты, пополняющие непосредственно запас глутатиона (NADH можно применять для восстановления окисленного глутатиона) и продукты, богатые серой (это чеснок, брокколи, лук, кверцетин). Здоровая печень производит достаточно глутатиона, поэтому оздоравливающие печень мероприятия также способствуют излечению больных аутизмом. Продукты, укрепляющие здоровье печени, – это некоторые травы (например, одуванчик), карнитин, NAC, S-аденозилметионин и витамины группы B. Важно включать в рацион магний (или делать ванны). Небольшие количества цинка и кальция хороши, но в больших количествах эти элементы провоцируют поражение нервной системы. Энергетические добавки – кислород, АТФ, CoQ10 и карнитин (а также экстракты гинкго, винпоцетин) помогают подавить воспалительные реакции. Карнитин способствует восстановлению энергетических процессов в митохондриях, он также помогает восстановить пораженную печень. Витамины группы B критичны для здоровья нервной системы, они помогают восстановить уровень аминокислот, содержащих серу.

Исходя из этих общих соображений, д-р Russell Blaylock предлагает программу, состоящую из нескольких фаз и по сути очень схожую с мероприятиями, предлагаемыми д-ром Cave.

Первая фаза подразумевает диету, не содержащую триггеры – вещества, запускающие процессы нейродегенерации вследствие перевозбуждения нейронов (т.н. возбуждающие токсины, «excitotoxins»: свободный глутамат в виде соли, используемой для усиления вкуса множества блюд, а также целый перечень веществ, токсичных для нервной системы). Цель первой фазы – приостановить процесс воспаления, запущенный триггерами. Этого можно достичь применением добавок, которые подавляют воспалительные процессы. Необходимо снабдить организм и пораженный орган (нервную систему) пищевыми компонентами, способствующими восстановлению и генерации новых нейронов (травы и расти-

тельная пища, витамины, антиоксидантные пищевые добавки, способствующие поддержанию равновесия метаболизма в других пораженных органах ребенка). Этими пораженными органами могут быть поджелудочная железа, кишечник, желудок, печень, гормональная система, а в нервной системе наблюдается дисбаланс нейромедиаторных систем. Поражение нервной системы может происходить медленно, и до тех пор, пока не будет поражено более половины нейронов, очевидные неврологические симптомы могут еще не проявляться. Рационально воспользоваться этим временем, чтобы остановить или повернуть вспять процесс, в чем и заключается основная цель программы д-ра Vlaylock.

Как только станут заметными улучшения способности к социальным контактам и когнитивных способностей, снижение раздражительности и/или агрессии и улучшение общего состояния здоровья ребенка, лечение вступает в следующую фазу. На этом этапе организм более сбалансирован и функционирует правильнее. В этой фазе следует сосредоточиться на укреплении органов, организма в целом и нервной и иммунной систем в частности.

Заключительная фаза - «элиминирующая»: в диету вводятся добавки, способствующие удалению из организма агентов, провоцирующих воспаление (например, вирусов, тяжелых металлов). Эта фаза предназначена для закрепления успехов, достигнутых в предыдущих фазах. Для некоторых детей достаточно лишь пяти добавок в первой фазе, а для других необходимы 50 добавок во всех фазах программы. Это зависит от индивидуальных особенностей каждого ребенка.

Оригинальная гипотеза выдвинута д-ром Anthony R Torres (Torres, 2003). Суть ее заключается в том, что блокада повышения температуры жаропонижающими препаратами препятствует нормальному иммунологическому развитию мозга, приводя к расстройствам, связанным с нарушением развития нервной системы у определенных генетически и иммунологически чувствительных лиц. Эти эффекты могут проявляться как внутриутробно, так и в очень раннем возрасте, когда иммунная система очень быстро развивается. Материнская инфекция - фактор риска развития расстройств, связанных с нарушением

развития нервной системы, включая аутизм.

Автор критикует точку зрения некоторых исследователей на возможность провоцирования аутизма вакцинацией (около 40% родителей отмечают, что регресс развития ребенка, ранее казавшегося нормальным, происходил после вакцинации, однако, эпидемиологические исследования не подтвердили связи аутизма с вакцинацией комбинированной вакциной против кори, эпидемического паротита и краснухи). Вместе с тем, он отмечает, что около 43% матерей аутичных детей перенесли заболевания верхних дыхательных путей, подобные гриппу, или мочеполовые инфекции (среди матерей контрольной группы заболеваемость отмечалась лишь у 23%).

Изменения иммунной системы беременной женщины под действием инфекции могут оказать существенное влияние на развитие нервной системы плода. По-видимому, некоторые случаи аутизма могут объясняться патогенными инфекциями, особенно вирусными. Патологические инфекции (в т.ч. вакцинации) обычно вызывают повышение температуры. Известно, что применение жаропонижающих средств у животных приводит к повышению смертности при инфицировании бактериальными агентами и увеличению продукции вируса гриппа.

Основным практическим приложением гипотезы автор считает следующее: применение жаропонижающих средств у беременных и маленьких детей, возможно, будет зарезервировано для наиболее тяжелых случаев.

Заключение

Итак, на сегодняшний день существует множество гипотез об этиологии аутизма, и до тех пор, пока одни не будут опровергнуты, а другие - доказаны, вероятно, исследователи и врачи, работающие с больными детьми, не вправе пренебрегать ключевыми моментами, отмеченными в области изменения биохимических процессов при заболевании первазивными расстройствами развития.

Автор выражает глубокую признательность д-ру Елизабете Мукаетовой-Ладинска (Университет Ньюкасла, Великобритания), д-ру Т.П. Ключник (НЦПЗ РАМН), и д-ру В.В. Монахову (НЦПЗ РАМН) за ценные замечания и обсуждения.

Литература

1. 1. www.autism.org; www.pages.prodigy.net/unohu/endorphins.htm#Autism (1995) (Internet – ресурс)
2. 2. *The Autism Chromosome Rearrangement Database* (Internet – ресурс)
3. 3. Aldred S., Moore K.M., Fitzgerald M., Waring R.H. Plasma amino acid levels in children with autism and their families. (2003) *J. Autism Dev. Disord.* 33(1):93-97.
4. 4. www.autisme.ocisi.net; www.autism-pdd.net/autism.htm; www.autism-society.org; www.autism.org (Internet – ресурсы)
5. 5. Baghdadli A., Gonnier V., Aussilloux, C. Review of psychopharmacological treatments in adolescents and adults with autistic disorders. (2002) *Encephale* 28(3): 248-254.
6. 6. Bah J., Quach H., Ebstein R.P., Segman R.H., Melke J., Jamain S., Rietschel M., Modai I., Kanas K., Karni O., Lerer B., Gourion D., Krebs M.O., Etain B., Schurhoff F., Szoke A., Leboyer M., Bourgeron T. Maternal transmission disequilibrium of the glutamate receptor GRIK2 in schizophrenia. (2004) *Neuroreport* 15(12):1987-1991.
7. 7. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, Rutter M: Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. (1995) *Psychol. Med.* 25:63-77.
8. 8. Bartlett Ch.W., Goedken Rh., Vieland V.J. Effects of updating linkage evidence across subsets of data: Reanalysis of the autism genetiv resource exchange data set. (2005) *Am. J. Hum. Genet.* 76:688-695.
9. 9. Bear M.F., Huber K.M., Warren S.T. The mGluR theory of fragile X mental retardation. (2004) *Trends Neurosci.* 27(7):370-377.
10. 10. Belsito K.M., Law P.A., Kirk K.S., Landa R.J., Zimmerman A.W. Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. (2001) *J. Autism Dev. Disord.* 31(2):175-181.
11. 11. Berry-Kravis E., Potanos K. Psychopharmacology in fragile X syndrome--present and future. (2004) *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 10(1):42-48.
12. 12. Betancur C., Corbex M., Spielwoy C., Philippe A., Laplanche J.L., Launay J.M., Gillberg C., Mouren-Simeoni M.C., Hamon M., Giros B., Nosten-Bertrand M., Leboyer M. Serotonin transporter gene polymorphisms and hyperserotonemia in autistic disorder. (2002) *Mol. Psychiatry* 7(1):67-71.
13. 13. Blatt G.J., Fitzgerald C.M., Guptill J.T., Booker A.B., Kemper T.L., Bauman M.L. Density and distribution of hippocampal neurotransmitter receptors in autism: an autoradiographic study. (2001) *J. Autism Dev. Disord.* 31(6):537-43.
14. 14. Blaxill MF. What's going on? The question of time trends in autism. (2004) *Public Health Rep.*, 119(6):536-551.
15. 15. Brasic J. R. March 16, 2005 www.emedicine.com/ped/topic180.htm Pervasive Developmental Disorder: Autism (Eds): Berkowitz C. D., MD, et al. (Internet – ресурс)
16. 16. Carlsson M.L. Hypothesis: is infantile autism a hypoglutamatergic disorder? Relevance of glutamate-serotonin interactions for pharmacotherapy. (1998) *J. Neural Transm.* 105:525-535.
17. 17. Chandana S.R., Behen M.E., Juhasz C., Muzik O., Rothermel R.D., Mangner T.J., Chakraborty P.K., Chugani H.T., Chugani D.C. Significance of abnormalities in developmental trajectory and asymmetry of cortical serotonin synthesis in autism. (2005) *Int. J. Dev. Neurosci.* 23(2-3):171-182.
18. 18. Chauhan A., Chauhan V., Brown W. T., Cohen I. Oxidative stress in autism: Increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin - the antioxidant proteins (2004) *Life Sci.* 75 (21): 2539-2549.
19. 19. Chih B., Engelman H., Scheiffele P. Control of excitatory and inhibitory synapse formation by neuroligins. (2005) *Science* 307(5713):1324-1328. E-pub 2005 Jan 27.
20. 20. Chugani DC. Serotonin in autism and pediatric epilepsies. (2004) *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 10(2):112-116.
21. 21. Cook E.H. Jr, Arora R.C., Anderson G.M., Berry-Kravis E.M., Yan S.Y., Yeoh H.C., Sklena P.J., Charak D.A., Leventhal B.L. Platelet serotonin studies in hyperseroton-

- emic relatives of children with autistic disorder. (1993) *Life Sci.* 52(25):2005-2015.
22. 22. Cook E.H., Leventhal B.L. The serotonin system in autism. (1996) *Curr. Opin. Pediatr.* 8(4):348-354.
 23. 23. Cuccaro M.L., Wright H.H., Abramson R.K., Marsteller F.A., Valentine J. Whole-blood serotonin and cognitive functioning in autistic individuals and their first-degree relatives. (1993) *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 5: 94-101.
 24. 24. Dhossche D.M., Stanfill S. Could ECT be effective in autism? (2004) *Med. Hypotheses* 63(3):371-376.
 25. 25. Farber N.B., Newcomer J.W., Olney J.W. The glutamate synapse in neuropsychiatric disorders. (1998) In: Ottersen O.P., Langmoen I.A., Gjerstad L. (Eds.): *Progress in brain research.* 116:421-437.
 26. 26. Fatemi S.H., Halt A.R., Stry J.M., Kanodia R., Schulz S.C., Realmuto G.R. Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa proteins are reduced in autistic parietal and cerebellar cortices. (2002) *Biol. Psychiatry* 52(8):805-810.
 27. 27. Freedman D.X., Belendiuk K., Belendiuk G.W., Crayton J.W. Blood tryptophan metabolism in chronic schizophrenics. (1981) *Arch. Gen. Psychiatry* 38(6):655-659.
 28. 28. Gillberg Ch. *Infantile autism: diagnosis and treatment.* (1990) *Acta Psychiatr. Scand.* 81(3):209-215.
 29. 29. Gillberg Ch., Coleman M. (1992) *The Biology of the Autistic Syndromes – 2nd Edition.* Mac Keith Press, Oxford: Blackwell Sci. Publ. Ltd. N.Y.: Cambridge Univ. Press.
 30. 30. Gillberg Ch., Coleman M. *The biology of the autistic syndromes, 3rd ed., Ser.: Clinics in developmental medicine (Mac Keith Press), 2000.*
 31. 31. Grether J., Croen L., Theis C., Blaxill M., Haley B., Holmes A. Baby hair, mercury toxicity and autism. (2004) *Int. J. Toxicol.* 23(4):275-276.
 32. 32. Holmes A.S., Blaxill M.F., Haley B.E. Reduced levels of mercury in first baby haircuts of autistic children. (2003) *Int. J. Toxicol.* 22(4):277-285.
 33. 33. Hussman J.P. Suppressed GABAergic inhibition as a common factor in suspected etiologies of autism. (2001) *J. Autism Dev. Disorders* 31(2):247-248(2) www.hussman.org/research/jaddgaba.pdf
 34. 34. Jamain S., Betancur C., Quach H., Philippe A., Fellous M., Giros B., Gillberg C., Leboyer M., Bourgeron T. Linkage and association of the glutamate receptor 6 gene with autism. Paris Autism Research International Sibpair (PARIS) Study. (2002) *Mol. Psychiatry* 7(3):302-310.
 35. 35. James Robert Brasic, *Pervasive Developmental Disorder: Autism.* March 16, 2005 www.emedicine.com/ped/topic180.htm (Internet – pecypc)
 36. 36. Jiang YH, Sahoo T, Michaelis RC, Bercovich D, Bressler J, Kashork CD, Liu Q, Shaffer LG, Schroer RJ, Stockton DW, Spielman RS, Stevenson RE, Beaudet AL. A mixed epigenetic/genetic model for oligogenic inheritance of autism with a limited role for UBE3A. (2004) *Am. J. Med. Genet.* 131A(1):1-10.
 37. 37. Junaid M.A., Kowal D., Barua M., Pullarkat P.S., Sklower Brooks S, Pullarkat R.K. Proteomic studies identified a single nucleotide polymorphism in glyoxalase I as autism susceptibility factor. (2004) *Am. J. Med. Genet.* 131A(1):11-17.
 38. 38. Kaufman S., Holtzman N., Milstein S., Butler I.J., Krumholz A. Phenylketonuria due to deficiency of dihydropteridine reductase (1975) *New England J. Med.*, 293, 785-790.
 39. 39. King B.H., Wright D.M., Handen B.L., Sikich L., Zimmerman A.W., McMahon W., Cantwell E., Davanzo P.A., Dourish C.T., Dykens E.M., Hooper S.R., Jaselskis C.A., Leventhal B.L., Levitt J., Lord C., Lubetsky M.J., Myers S.M., Ozonoff S., Shah B.G., Snape M., Shernoff E.W, Williamson K., Cook E.H. Jr. Double-blind, placebo-controlled study of amantadine hydrochloride in the treatment of children with autistic disorder. (2001) *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 40(6):658-665.
 40. 40. Kotsopoulos S., Kutty K.M. Histidinemia and infantile autism. (1979) *J. Autism Dev. Disord.* 9(1):55-60.
 41. 41. Kóves K., Kausz M., Reser D., Illyó G., Takács J., Heinzlmann A., Gyenge E., Horváth K. Secretin and autism: a basic morphological study about the distribution of

- secretin in the nervous system. (2004) *Regulatory Peptides* 123 (1-3), 209-216; 6th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides
42. 42. Krystal J.H., D'Souza D.C., Petrakis I.L., Belger A, Berman R.M., Charney D.S., Abi-Saab W., Madonick S. NMDA agonists and antagonists as probes of glutamatergic dysfunction and pharmacotherapies in neuropsychiatric disorders. (1999) *Harv. Rev. Psychiatry* 7(3): 125–143.
43. 43. Lambe E.K., Picciotto M.R., Aghajanian G.K. Nicotine induces glutamate release from thalamocortical terminals in prefrontal cortex. (2003) *Neuropsychopharmacology*, 28(2):216-225.
44. 44. Laszlo A., Horvath E., Eck E., Fekete M. Serum serotonin, lactase and pyruvate levels in infantile autistic children. (1994) *Clin. Chim. Acta* 229: 205-207.
45. 45. Launay J.M., Bursztejn C., Ferrari P., Dreux C., Braconnier A., Zarifian E., Lancrenon S., Fermanian J. Catecholamines metabolism in infantile autism: a controlled study of 22 autistic children. (1987) *J. Autism Dev. Disord.* 17(3):333-347.
46. 46. Launay J.M., Ferrari P., Haimart M., Bursztejn C., Tabuteau F., Braconnier A., Pasques-Bondoux D., Luong C., Dreux C. Serotonin metabolism and other biochemical parameters in infantile autism. A controlled study of 22 autistic children. (1988) *Neuropsychobiology* 20(1):1-11.
47. 47. Leventhal B.L., Cook E.H. Jr, Morford M., Ravitz A., Freedman D.X. Relationships of whole blood serotonin and plasma norepinephrine within families. (1990) *J. Autism Dev. Disord.* 20(4):499-511.
48. 48. Marek G.J. A novel approach to the identification of psychiatric drugs: serotonin-glutamate interactions in the prefrontal cortex. (2000) *CNS Drug Rev.* 6:206-218.
49. 49. Martin-Ruiz C.M., Lee M., Perry R.H., Baumann M., Court J.A., Perry E.K. Molecular analysis of nicotinic receptor expression in autism. (2004) *Brain Res. Mol. Brain Res.* 123(1-2):81-90.
50. 50. McCauley J.L., Olson L.M., Delahanty R., Amin T., Nurmi E.L., Organ E.L., Jacobs M.M., Folstein S.E., Haines J.L., Sutcliffe J.S. A linkage disequilibrium map of the 1-Mb 15q12 GABA(A) receptor subunit cluster and association to autism. (2004) *Am. J. Med. Genet.* 131B(1):51-59.
51. 51. McCracken J.T., McGough J., Shah B. McCracken J.T., McGough J., Shah B., Cronin P., Hong D., Aman M.G., Arnold L.E., Lindsay R., Nash P., Hollway J., McDougle C.J., Posey D., Swiezy N., Kohn A., Scahill L., Martin A., Koenig K., Volkmar F., Carroll D., Lancor A., Tierney E., Ghuman J., Gonzalez N.M., Grados M., Vitiello B., Ritz L., Davies M., Robinson J., McMahon D. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. (2002) *N. Engl. J. Med.* 347(5):314-321.
52. 52. McDougle C.J., Naylor S.T., Cohen D.J., Volkmar F.R., Heninger G.R., Price L.H. A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. (1996) *Arch. Gen. Psychiatry* 53:1001–1008.
53. 53. McDougle C.J., Holmes J.P., Carlson D.C., Pelton G.H., Cohen D.J., Price L.H. A double-blind placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. (1998) *Arch. Gen. Psychiatry* 55:633-641.
54. 54. McDougle C.J., Kresch L.E., Posey D.J. Repetitive thoughts and behavior in pervasive developmental disorders: treatment with serotonin reuptake inhibitors. (2000) *J. Autism Dev. Disord.* 30:427–435.
55. 55. McDougle Ch.J., Posey D. (2002) Genetics of childhood disorders: XLIV. autism, part 3: psychopharmacology of autism. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 41(11): 1380-1383.
56. 56. Minzer K., Lee O., Hong J.J., Singer H.S. Increased prefrontal D2 protein in Tourette syndrome: a postmortem analysis of frontal cortex and striatum. (2004) *J. Neurol. Sci.* 219(1-2):55-61.
57. 57. Moreno-Fuenmayor H, Borjas L, Arrieta A, Valera V, Socorro-Candanoza L. Plasma excitatory amino acids in autism. (1996) *Invest. Clin.* 37(2):113-128.

58. 58. Mulder E.J., Anderson G.M., Kema I.P., Brugman A.M., Ketelaars C.E., de Bildt A., van Lang N.D., den Boer J.A., Minderaa R.B. Serotonin transporter intron 2 polymorphism associated with rigid-compulsive behaviors in Dutch individuals with pervasive developmental disorder. (2005) *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 133(1):93-96.
59. 59. Nilsson M., Carlsson A., Markinhuhta K.R., Sonesson C., Pettersson F., Gullme M., Carlsson M.L. The dopaminergic stabiliser ACR16 counteracts the behavioural primitivization induced by the NMDA receptor antagonist MK-801 in mice: implications for cognition. (2004) *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 28(4):677-685.
60. 60. Nyhan W.L., James J.A., Teberg A.J., Sweetman L., Nelson L.G. A new disorder of purine metabolism with behavioral manifestations. (1969) *J. Pediatr.* 74(1):20-27.
61. 61. Peters S.U., Beaudet A.L., Madduri N., Bacino C.A. Autism in Angelman syndrome: implications for autism research. (2004) *Clin. Genet.* 66(6):530-536.
62. 62. Purcell A. E., Jeon O. H., Zimmerman A. W., Blue M. E., Pevsner J. Postmortem brain abnormalities of the glutamate neurotransmitter system in autism. (2001) *Neurology* 57:1618-1628.
63. 63. Rabionet R, Jaworski JM, Ashley-Koch AE, Martin ER, Sutcliffe JS, Haines JL, DeLong GR, Abramson RK, Wright HH, Cuccaro ML, Gilbert JR, Pericak-Vance MA. Analysis of the autism chromosome 2 linkage region: GAD1 and other candidate genes. (2004) *Neurosci. Lett.* 372(3):209-214.
64. 64. Ramoz N, Reichert JG, Smith CJ, Silverman JM, Bernalova IN, Davis KL, Buxbaum JD. Linkage and association of the mitochondrial aspartate/glutamate carrier SLC25A12 gene with autism. (2004) *Am. J. Psychiatry* 161(4):662-669.
65. 65. Rutter M., Bartak L. Causes of infantile autism: some considerations from recent research. (1971) *J. Autism Child Schizophrenia* 1(1):20-32.
66. 66. Sandman C.A., Barron J.L., Chicz-DeMet A., DeMet E.M. Brief report: plasma beta-endorphin and cortisol levels in autistic patients (1991) *J. Autism Dev. Disorders* 21: 83-87.
67. 67. Santangelo SL, Tsatsanis K. What is Known About Autism : Genes, Brain, and Behavior. (2005) *Am. J. Pharmacogenomics* 5(2):71-92.
68. 68. Scheiffele P., Fan J., Choih J., Fetter R., Serafini T. Neuroligin expressed in nonneuronal cells triggers presynaptic development in contacting axons. (2000) *Cell* 101(6):657-669.
69. 69. Sengupta N., Bedford H., Elliman D., Booy R. Does the MMR triple vaccine cause autism? (2004) *Evidence-Based Healthcare and Public Health* 8(5): 239-245.
70. 70. Serajee F.J., Zhong H., Nabi R., Mahbulul Huq A. H. M. The metabotropic glutamate receptor 8 gene at 7q31: partial duplication and possible association with autism. (2003) *J. Med. Genet.* 40: 40:e42(<http://www.jmed-genet.com/cgi/content/full/40/4/e42>)
71. 71. Shuang M, Liu J, Jia MX, Yang JZ, Wu SP, Gong XH, Ling YS, Ruan Y, Yang XL, Zhang D. Family-based association study between autism and glutamate receptor 6 gene in Chinese Han trios. (2004) *Am. J. Med. Genet.* 131B(1):48-50.
72. 72. Singh V.K., Singh A., Warren R.J. Hyperserotoninemia and serotonin receptor antibodies in children with autism but not mental retardation. (1997) *Biol. Psychiatry* 41: 753-755.
73. 73. Sporn AL, Addington AM, Gogtay N, Ordonez AE, Gornick M, Clasen L, Greenstein D, Tossell JW, Gochman P, Lenane M, Sharp WS, Straub RE, Rapoport JL. Pervasive developmental disorder and childhood-onset schizophrenia: comorbid disorder or a phenotypic variant of a very early onset illness? (2004) *Biol. Psychiatry* 55(10):989-994.
74. 74. Stone R.L., Aimi J., Barshop B.A., Jaeken J., Van den Berghe G., Zalkin H., Dixon J.E. A mutation in adenylosuccinate lyase associated with mental retardation and autistic features. (1992) *Nat. Genet.* 1(1):59-63.
75. 75. Stubbs G., Litt M., Lis E., Jackson R., Voth W., Lindberg A., Litt R. Adenosine deaminase activity decreased in autism. (1982) *J. Am. Acad. Child Psychiatry*

21(1):71-74.

76. 76. Torres A.R. Hypothesis. Is fever suppression involved in the etiology of autism and neurodevelopmental disorders? (2003) *BMC Pediatrics* 3:9.
77. 77. utexas.edu/research/asrec/synapse.html
78. 78. Van de Water J., Ashwood P. Is autism an autoimmune disease? 2004 *Autoimmunity Reviews*, V3, No7-8, 601-603 From the 4th International Congress of Autoimmunity Copyright 2004 Published by Elsevier B.V
79. 79. Van den Berghe G., Vincent M.F., Jaeken J. Inborn errors of the purine nucleotide cycle: adenylosuccinase deficiency. (1997) *J. Inherit. Metab. Dis.* 20(2):193-202.
80. 80. Waage-Baudet H., Lauder J.M., Dehart D.B., Kluckman K., Hiller S., Tint G.S., Sulik K.K. Abnormal serotonergic development in a mouse model for the Smith-Lemli-Opitz syndrome: implications for autism. (2003) *Int. J. Dev. Neurosci.* 21(8):451-459.
81. 81. Weizman R., Gil-Ad I., Dick J., Tyano S., Szekely G., Laron Z. Low plasma immunoreactive beta-endorphin. (1988) *J. American Ac. Child Adolescent Psychiatry* 27: 430-433.
82. 82. Weizman R., Weizman A., Tyano S., Szekely B.A., Sarne Y.H. Humoral-endorphin blood levels in autistic, schizophrenic and healthy subjects (1984) *Psychopharmacology* 82: 363-370.
83. 83. Welch M.G., Keune J.D., Welch-Horan T.B., Anwar N., Anwar M., Ludwig R.J., Ruggiero D.A. Secretin: hypothalamic distribution and hypothesized neuroregulatory role in autism. (2004) *Cell Mol. Neurobiol.* 24(2):219-241.
84. 84. Westall F.C., Root-Bernstein R.S. Suggested connection between autism, serotonin, and myelin basic protein. (1983) *Am. J. Psychiatry* 140(9):1260-1261.
85. 85. www.dimdi.de/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlgm2005 (Internet – ресурс)
86. 86. Yuwiler A., Shih J.C., Chen C.H. Hyperserotoninemia and antiserotonin antibodies in autism and other disorders. (1992) *J. Aut. Dev. Dis.* 22 : 35-45.
87. 87. Zoroglu S.S., Armutcu F., Ozen S., Gurel A., Sivasli E., Yetkin O., Meram I. Increased oxidative stress and altered activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes in autism. (2004) *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 254(3):143-147.
88. 88. Башина В.М. Аутизм в детстве. "Медицина", Москва (1999).
89. 89. Бокша И.С. Взаимосвязь нейронов и глиальных клеток через метаболизм глутамата в мозге здоровых людей и больных психическими заболеваниями. (2004) *Биохимия* 69(7):869-886.
90. 90. Ключник Т.П., Козловская Г.В., Калинина М.А., Щербакова И.В. Изд-во Правительства Москвы и Департамента Здравоохранения, Москва, 2004

Написанию обзора во многом содействовала поддержка программы CLG NATO (грант № 97984).

