

НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА*Наталья Валерьевна Филиппова, Юлия Борисовна Барыльник*(Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, ректор – д.м.н., проф.
В.М. Протопопов, кафедра психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии,
зав. – д.м.н. Ю.Б. Барыльник)

Резюме. Нейрохимические теории этиопатогенеза расстройств аутистического спектра ориентированы главным образом на функцию серотонинергической, дофаминергической и опиатной систем мозга. Результаты целого ряда биологических исследований дали основание предполагать, что функция этих систем при расстройствах аутистического спектра повышена. Считают, что с гиперфункцией этих систем могут быть связаны многие клинические проявления заболевания (аутизм, стереотипии и др.). О правомерности таких предположений свидетельствует успешное применение во многих случаях ингибиторов обратного захвата серотонина и дофамина и блокаторов опиатных рецепторов.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, нейрохимические нарушения, серотонин, дофамин, норадреналин, ГАМК, опиоиды.

NEUROCHEMICAL ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF AUTISM SPECTRUM DISORDERS*N.V. Filippova, J.B. Barylник*

(Saratov State Medical University, Russia)

Summary. The neurochemical theory of etiology and pathogenesis of autism spectrum disorders are focused primarily on the function of the serotonergic, dopaminergic and opioid systems in the brain. The results of a number of biological studies gave reason to believe that the function of these systems in autism spectrum disorders increased. It is believed that many of the clinical manifestations of the disease (autism, stereotypes, etc.) can be associated with hyperfunction of these systems. The successful application in many cases of selective serotonin reuptake inhibitors, dopamine and opiate receptors blockers shows the validity of these assumptions.

Key words: autism spectrum disorders, neurochemical dysfunction, serotonin, dopamine, norepinephrine, GABA, opioids.

Различные нейрохимические системы (глутаматергическая, ГАМКергическая, серотонинергическая, дофаминергическая и т.д.) играют важную роль в деятельности и созревании центральной нервной системы. Особенно важным для понимания функционирования мозга в норме и патологии является факт взаимодействия этих систем на рецепторном уровне в процессе развития ЦНС. Это делает необходимым уточнение и, возможно, пересмотр существующих гипотез патогенеза нервно-психических заболеваний у детей, в частности, аутизма [1-3]. Большинство этих гипотез предполагают относительную дискретность нейрохимических систем, тогда как формирование ЦНС, созревание и развитие структур мозга, высшей нервной и психической деятельности в процессе роста ребенка основано на тесном взаимодействии нейромедиаторных систем и их нейротрансмиттеров в онтогенезе. Известно, что нейромедиаторы, особенно моноаминергические, выполняют ключевую нейротрофическую функцию в ЦНС в периоды как эмбрионального, так и постнатального развития, причем эта функция опережает нейротрансмиттерную функцию в ранние периоды развития ребенка. Дисбаланс в содержании нейротрансмиттеров способен, таким образом, нарушить не только функционирование каждой отдельно взятой системы, но и взаимодействие систем при развитии и созревании ЦНС.

Большинство исследований нейрохимической дисфункции при аутистических расстройствах выявляют повышенный уровень серотонина. Серотонин – критический регулятор основных процессов в развитии нейронов и нейроглии в мозге млекопитающих: клеточной пролиферации, дифференциации, миграции, апоптоза и синаптогенеза [40]. Кроме того, серотонин вовлечен в процессы синаптического прунинга и созревания ряда структур головного мозга (префронтального кортекса, некоторых отделов лимбической системы), причем эта роль предшествует роли серотонина как нейротрансмиттера [45]. В качестве нейротрансмиттера серотонин регулирует чувство голода, температуру тела, болевую чувствительность, а также модулирует настроение, воз-

буждение, сексуальное поведение и выделение ряда гормонов.

Многочисленные исследования отмечают высокий уровень серотонина в крови 1/3-1/4 аутичных детей [12,14,16]. Однако до настоящего времени окончательно не установлено, означает ли высокий уровень серотонина в крови такой же высокий уровень серотонина в мозге. Аутизм сопровождается аномалиями как в периферической, так и в центральной серотониновых системах [5]. По мнению ряда авторов, дефицит серотонина в центральной нервной системе ассоциируется с такими проявлениями аутизма, как аффективные нарушения и повышенная агрессия [42].

Однако повышение уровня серотонина не является специфическим исключительно для аутизма и было обнаружено также и при некоторых других нервно-психических расстройствах, таких как шизофрения и умственная отсталость [12]. Более того, несмотря на подтверждение гиперсеротонемии в большинстве исследований, Héroult и соавт. [24] поставили под сомнение понятие повышенной передачи серотонина, поскольку проведенное ими исследование выявило снижение уровня серотонина в цельной крови у детей-аутистов. Кроме того, эти же исследователи отметили повышение концентрации в моче 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-HIAA) при аутистических расстройствах по сравнению с группой контроля [24], в то время как другое исследование показало, что нет практически никакой разницы в содержании 5-HIAA в цереброспинальной жидкости у страдающих аутизмом и психически здоровых лиц [37].

Было выдвинуто предположение о том, что соотношении 5-HIAA и гомованилиновой кислоты в спинномозговой жидкости отражает функциональные компетенции при расстройствах аутистического спектра [48]. R.D. Todd и R.D. Ciaranello [46] предположили, что аутичные дети могут иметь аутоиммунные дисфункции, влияющие на серотониновые рецепторы мозга, так как в проведенном ими исследовании 7 из 13 детей, страдающих аутизмом, в отличие от группы контроля,

имели в спинномозговой жидкости антитела, направленные против 5-HT-рецепторов мозга. Тем не менее, в ряде других исследований не было выявлено различий в ингибировании 5-HT1A и 5-HT2 рецепторов в тканях мозга у страдающих аутизмом и психически здоровых детей [15].

Хотя проводимые в последние годы исследования дают несколько противоречивые результаты, там не менее, можно говорить о том, что при расстройствах аутистического спектра ведущее место в нейробиологической патологии принадлежит серотонинергической дисфункции. Дальнейшие доказательства причастности серотонина к патогенезу аутистических расстройств были получены при проведении клинических фармакологических испытаний. Назначение фенфлурамина, увеличивающего выброс серотонина и параллельно блокирующего его обратный захват, клинически вызвало улучшение у 1/3 пациентов с аутистическим расстройством [6]. Рисперидон, блокатор серотониновых и дофаминовых рецепторов, также оказался эффективен в облегчении поведенческих симптомов аутизма, в том числе самоповреждений [6].

Синтез серотонина в мозге зависит от поглощения его предшественника триптофана (Trp) и коррелирует с плазменным соотношением триптофана и больших нейтральных аминокислот (LNAA), которые конкурируют за ту же транспортную систему в мозге. При исследовании уровня триптофана как основного компонента серотонина в сыворотке крови аутистов была обнаружена его низкая концентрация по сравнению с другими большими нейтральными аминокислотами, что предполагает уменьшение синтеза серотонина в мозге [17]. Недавние исследования показали, что источник триптофана усугубляет клинические симптомы аутизма у большинства пациентов [33]. Напротив, применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, повышающих центральную серотонинергическую передачу, – флуоксетина [13] и климипрамина [22] – привело к благоприятным результатам в отношении стереотипного и импульсивного поведения.

В современной литературе появляется все больше исследований, касающихся изучения биохимических отклонений путем измерения уровня мочевых нейротрансмиттеров при расстройствах аутистического спектра. Большинство исследователей в качестве основного мочевого нейромедиатора при аутизме выделяют серотонин мочи. Отмечается также взаимосвязь отклонений в уровне мочевого серотонина с иммунологическими нарушениями. Недавнее исследование показало увеличение количества тучных клеток наряду с повышенным уровнем серотонина в моче при расстройствах аутистического спектра [8]. Некоторые продукты питания, стресс или вирусные инфекции могут стимулировать выработку тучных клеток в кишечнике и мозге на ранних этапах развития организма. Локализованные и системные иммунные активации могут, в свою очередь, привести к повышению уровня цитокинов и высвобождению серотонина из тучных клеток и, как следствие, нарушение целостности слизистой оболочки кишечника и гематоэнцефалического барьера вызывает изменение нейрональной активности [8]. Нарушение защитных функций гематоэнцефалического барьера позволяет патогенным веществам проникать в мозг и способствует развитию нейровоспаления. Аномалии нейротрансмиттеров ЦНС могут возникнуть в результате нейровоспаления и привести к развитию поведенческих изменений, характерных для расстройств аутистического спектра.

Катехоламины (дофамин, норадреналин и адреналин) играют роль медиаторов и модуляторов как нервной, так и гуморальной регуляции. Дофамин стимулирует внимание, память и эмоциональное вознаграждение при питании и игре. Норадреналиновая система контролирует внимание, запоминание, мобилизацию интеллектуальной и эмоциональной деятельности, мотивированное поведение, образное мышление [4,28].

Нарушения дофаминергической и норадренергической систем ЦНС отмечаются некоторыми исследователями при аутизме и СДВГ [19,27,42].

Тем не менее, результаты обнаружения метаболитов адреналина и норадреналина по сравнению с продуктами распада серотонина в моче оказались гораздо менее информативными, и, в отличие от плазмы, в тромбоцитах не было зарегистрировано повышения концентрации норадреналина и адреналина при аутистических расстройствах [12]. Аналогично, в плазме крови аутичных пациентов было обнаружено повышение уровня дофамина, однако в тромбоцитах это уровень не был существенно выше [25]. Результаты исследования содержания гомованилиновой кислоты (конечного продукта распада катехоламинов) в плазме крови и моче также оказались неубедительными, так как данные показатели у аутичных пациентов находились в диапазоне от нормальных до несколько повышенных значений [37].

Другим доказательством дисфункции дофаминергической системы при расстройствах аутистического спектра является замедление или задержка выделения гормона роста при назначении леводопы [18,43], что указывает на снижение центральной передачи дофамина.

При исследовании уровня моноаминов плазмы крови при аутистических расстройствах Martineau, J. и соавт. [30] обнаружили значительные возрастные колебания уровней дофамина, гомованилиновой кислоты, 3-метилтриптамина, норадреналина, адреналина и серотонина. Основываясь на этих результатах, авторы предположили, что аутизм может характеризоваться нарушением созревания моноаминергических систем. В ряде исследований проводилось изучение ключевых ферментов метаболизма моноаминов, однако значимых результатов пока не получено [12].

Существуют и другие гипотезы нейромедиаторных изменений при расстройствах аутистического спектра. Cohen I.L. и соавт. [11] предположили, что ГАМК может выступать посредником формирования социального поведения у лиц, страдающих аутизмом. Это может быть подтверждено, в частности, дисфункцией ГАМКергической передачи в клетках Пуркинье мозжечка, что было неоднократно доказано при изучении структурных и функциональных дисфункций мозга при расстройствах аутистического спектра [11,20,47].

Результаты некоторых исследований показали, что повышение уровня глутамата периферической крови при аутизме также может быть результатом нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера [36,47]. Повышенные уровни глутамата плазмы при аутистических расстройствах обусловлено снижением активности фермента декарбоксилазы глутаминовой кислоты (GAD), ограничивающего его продукцию [44,47]. Снижение уровня GAD может быть связано с аутоантителами, специфичными для GAD, которые были обнаружены при различных неврологических расстройствах [29]. Эти антитела атакуют собственные клетки организма, тканей и / или органов, вызывая воспаление и повреждение тканей. Поскольку GAD преобразует глутамат в гаммааминомасляную кислоту (ГАМК), снижение уровня содержания этого фермента вызовет последующий рост уровня глутамата [47]. Высокий уровень глутамата является эксайтотоксичным, и может привести к нейродегенерации и когнитивной дисфункции [23].

Повышение уровня глутамата плазмы и аспарагиновой кислоты наряду с таурином, фенилаланином, аспарагином, тирозином, аланином и лизином при аутистических расстройствах обнаружили также H. Mogeno-Fuenmayor и соавт. [36]. По мнению авторов, этот аминокислотный дисбаланс может быть вызван опосредованными иммунными реакциями, витаминной недостаточностью, изменениями нейромедиаторного транспорта или метаболическими расстройствами.

Докинлические исследования на животных показывают, что социальная отгороженность, являющаяся одним из наиболее значимых нарушений функционирования

ния при аутистических расстройствах, опосредованно, и, по крайней мере, частично, связана с дисбалансом серотонина, мелатонина и опиоидов [9]. Некоторые авторы указывают на повышение концентрации опиоидных пептидов в плазме крови и спинномозговой жидкости при расстройствах аутистического спектра, позволяющее предположить, что гиперактивность опиоидных систем мозга может лежать в основе таких симптомов аутизма, как отсутствие социализации и снижение болевой чувствительности [21]. Эта теория стала толчком для фармакологических испытаний блокаторов опиоидных рецепторов при аутистических расстройствах. Краткосрочное назначение налтрексона привело к уменьшению выраженности проявлений гиперактивности, стереотипий и социальной изоляции, в то время как совместное назначение налтрексона и налоксона уменьшало интенсивность самоповреждающего поведения [7,9].

Известно, что окситоцин, наряду с опиоидами, участвует в формировании и поддержании социальных связей. Две независимые группы исследователей предположили, что дефицит социальных взаимодействий при аутизме может быть опосредован гипоактивностью окситоцина [34] или его недостаточной продукцией [39]. В соответствии с гипотезой гипопункции, С. Modahl и соавт. [35] обнаружили, что аутичные дети имеют значительно более низкие плазменные концентрации окситоцина, чем психически здоровые дети, и, кроме того, у них не происходит нормального увеличения секреции окситоцина с возрастом.

Данные относительно нейроэндокринной патологии при аутистических расстройствах довольно неубеди-

тельны. Отмечены единичные случаи улучшения после терапии триптофаном (ТЗ) [12]. I. Nig и соавт. [38] обнаружили незначительные изменения в циркадных ритмах тиреотропного гормона и аномальный циркадный ритм мелатонина у страдающих тяжелыми аутистическими расстройствами подростков. Несмотря на нормальные базальные уровни гормонов, у страдающих аутизмом детей было отмечено замедление или задержка выделения гормона роста в ответ на назначение леводопы [18,43], снижение продукции пролактина при приеме фенфлурамина [31,32] и высокий уровень кортизола, не снижающийся после назначения дексаметазона [26]. R.S. Chamberlain и В.Н. Herman [9] предложили каскадную модель биохимических дисфункций при аутизме, начинающуюся с гиперсекреции шишковидной железой мелатонина, в дополнение к системе серотонинового дисбаланса.

В заключение нужно отметить, что изучение динамики содержания серотонина при аутистических расстройствах необходимо, так как созревание префронтального кортекса, отделов лимбической системы, мозолистого тела и других структур ЦНС продолжается в течение длительного периода – вплоть до 25 лет. По данным А.С. Гориной и соавт. [1-3] при аутизме нарушена возрастная динамика моноаминергических нейромедиаторов серотонина, дофамина и норадреналина, особенно в 1 и 5 лет: понижение серотонина (в 4,9-1,2 раза), дофамина (в 2,8 раза) и норадреналина (в 1,2-1,4 раза). Эти нарушения совпадают с критическими периодами формирования и созревания различных структур головного мозга, что может приводить к проявлению симптомов аутизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горина А.С., Колесниченко Л.С. Катехоламины и их метаболиты у детей с синдромом Каннера // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 100. №1. – С.73-76.
2. Горина А.С., Колесниченко Л.С., Кулинский В.И., Михнович В.И. Состояние обмена катехоламинов у детей с синдромом Аспергера // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 99. №8. – С.18-20.
3. Горина А.С., Goetze S., Колесниченко Л.С. Возрастная динамика моноаминоэргических нейротрансмиттеров в спинномозговой жидкости при аутизме, синдроме дефицита внимания и гиперактивности и их коморбидности // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 117. №2. – С.34-37.
4. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Катехоламины: биохимия, фармакология, физиология, клиника: Лекция // Вопросы медицинской химии. – 2002. – Т. 48. Вып. 1. – С.45-67.
5. Adamsen D., Meili D., Blau N., et al. Autism associated with low 5-hydroxyindolacetic acid in CSF and the heterozygous SLC6A4 gene Gly56Ala plus 5-HTTLPR L/L promoter variants. // Molecular Genetics and Metabolism. – 2011. – Vol. 102. №3. – P.368-373.
6. Aman M.G., Kern R.A. Review of fenfluramine in the treatment of the developmental disabilities // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. – 1989. – Vol. 28. – P.549-565.
7. Campbell M. Drug treatment of infantile autism: the past decade // Psychopharmacology: the third generation of progress / H.Y. Meltzer, ed. – New York: Raven Press, 1987. – P.1225-1231.
8. Castellani M.L., Conti C.M., Kempuraj D.J., et al. Autism and immunity: revisited study // International Journal of Immunopathology and Pharmacology. – 2009. – Vol. 22. №1. – P.15-19.
9. Chamberlain R.S., Herman B.H. A novel biochemical model linking dysfunctions in brain melatonin, proopiomelanocortin peptides, and serotonin in autism // Biol. Psychiatry. – 1990. – Vol. 28. – P.773-793.
10. Cohen I.L., Sudhalter V., Pfadt A., et al. Why are autism and the Fragile-X syndrome associated? Conceptual and methodological issues // Am. J. Hum. Genet. – 1991. – Vol. 48. – P.195-202.
11. Cohen D., Pichard N., Tordjman S., et al. Specific genetic disorders and autism: Clinical contribution towards their identification // J. of Autism and Developm. Disord. – 2005. – Vol. 35. – P.103-116.
12. Cook E.H. Autism: review of neurochemical investigation // Synapse. – 1990. – Vol. 6. – P.292-308.
13. Cook E.H. Jr., Rowlett R., Jaselskis C., Leventhal B.L. Fluoxetine treatment of children and adults with autistic disorder and mental retardation // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. – 1992. – Vol. 31. №4. – P.739-745.
14. Cook E.H., Arora R.C., Anderson J.M., et al. Platelet serotonin studies in familial hyperserotonemia of autism // Life Sciences. – 1993. – Vol. 52. – P.2005-2015.
15. Cook E.H. Jr., Perry B.D., Dawson G., et al. Receptor inhibition by immunoglobulins: specific inhibition by autistic children, their relatives, and control subjects // J. Autism. Dev. Disord. – 1993. – Vol. 23. №1. – P.67-78.
16. Cook E.H., Leventhal B.L. The serotonin system in autism // Current Opinion in Pediatrics. – 1996. – Vol. 8. – P.348-354.
17. D'Eufemia P., Finocchiaro R., Celli M., et al. Low serum triptophan to large neural amino acids ratio in idiopathic infantile autism // Biomedicine and Pharmacotherapy. – 1995. – Vol. 49. – P.288-292.
18. Deutsch S.L., Campbell M., Sachar E.J., et al. Plasma growth hormone response to L-DOPA in infantile autism // J. Autism. Dev. Disord. – 1985. – Vol. 15. – P.205-212.
19. El-Ansary A.K., Bacha A.B., Ayahdi L.Y. Relationship between chronic lead toxicity and plasma neurotransmitters in autistic patients from Saudi Arabia // Clinical Biochemistry. – 2011. – Vol. 44. №13. – P.1116-1120.
20. Fatemi S.H., Halt A.R., Stry J.M., et al. Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa proteins are reduced in autistic parietal and cerebellar cortices // Biological Psychiatry. – 2002. – Vol. 52. – P.805-810.
21. Gillberg C., Terenius L., Linnerholm G. Endorphin activity in childhood psychosis // Arch. Gen. Psychiatry. – 1985. – Vol. 42. – P.780-783.
22. Gordon C.T., State R.C., Nelson J.E., et al. A double-blind comparison of clomipramine, desipramine, and placebo in the treatment of autistic disorder // Arch. Gen. Psychiatry. – 1993. – Vol. 50. – P.441-447.
23. Ha J.S., Leem C.S., Maeng J.S., et al. Chronic glutamate toxicity in mouse cortical neuron culture // Brain Research. – 2009. – Vol. 1273. – P.138-143.

24. Héroult J., Petit E., Martineau J., et al. Serotonin and autism: biochemical and molecular biology features // *Psychiatry Res.* – 1996. – Vol. 65. №1. – P.33-43.

25. Israngkun P.P., Newman H.A., Patel S.T., et al. Potential biochemical markers for infantile autism // *Neurochem. Pathol.* – 1986. – Vol. 5. №1. – P.51-70.

26. Jensen J.B., Realmuto G.M., Garfinkel B.D. The dexamethasone suppression test in infantile autism // *J. Am. Acad. Child. Psychiatry.* – 1985. – Vol. 24. – P.263-265.

27. Johansson J., Landgren M., Fernell E., et al. Altered tryptophan and alanine transport in fibroblasts from boys with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): an in vitro study // *Behavioral and Brain Functions.* – 2011. – Vol. 24. №7. – P.40.

28. Liu X., Piao F., Li Y. Protective effect of taurine on the decreased biogenic amine neurotransmitter levels in the brain of mice exposed to arsenic // *Advances in Experimental Medicine and Biology.* – 2013. – Vol. 776. – P.277-287.

29. Manto M.U., Laute M.A., Aguera M., et al. Effects of anti-glutamic acid decarboxylase antibodies associated with neurological diseases // *Annals of Neurology.* – 2007. – Vol. 61. №6. – P.544-551.

30. Martineau J., Barthélémy C., Jouve J., et al. Monoamines (serotonin and catecholamines) and their derivatives in infantile autism: age-related changes and drug effects // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 1992. – Vol. 34. №7. – P.593-603.

31. McBride P.A., Anderson G.M., Mann J.J. Serotonin-mediated responses in autism // *Biol. Psychiatry.* – 1989. – Vol. 25. – P.183.

32. McBride P.A., Anderson G.M., Hertzog M.E., et al. Serotonergic responsivity in male young adults with autistic disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1989. – Vol. 46. – P.205-212.

33. McDougle C.J., Naylor S.T., Cohen D.J., et al. Effects of tryptophan depletion in drug-free adults with autistic disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1996. – Vol. 53. №11. – P.993-1000.

34. Modahl C., Fein D., Waterhouse L., Newton N. Does oxytocin mediate social deficits in autism? // *J. Autism. Dev. Disord.* – 1992. – Vol. 22. №3. – P.449-451.

35. Modahl C., Green L., Fein D., et al. Plasma oxytocin levels in autistic children // *Biol. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 43. №4. – P.270-277.

36. Moreno-Fuenmayor H., Borjas I., Arrieta A., et al. Plasma excitatory amino acids in autism // *Invest. Clin.* – 1996. – Vol. 37. – P.113-128.

37. Narayan M., Srinath S., Anderson G.M., Meundi D.B. Cerebrospinal fluid levels of homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in autism // *Biol. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 33. – P.30-35.

38. Nir I., Meir D., Zilber N., et al. Brief report: circadian melatonin, thyroid-stimulating hormone, prolactin and cortisol levels in serum of young adults with autism // *J. Autism. Dev. Disord.* – 1995. – Vol. 25. №6. – P.641-654.

39. Panksepp J. Commentary on the possible role of oxytocin in autism // *J. Autism Dev. Disord.* – 1993. – Vol. 23. №3. – P.567-569.

40. Polleux F., Lauder J.M. Toward a developmental neurobiology of autism // *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* – 2004. – Vol. 10. №4. – P.303-317.

41. Popova N.K. From genes to aggressive behavior: the role of serotonergic system // *Bioessays.* – 2006. – Vol. 28. №5. – P.495-503.

42. Previc F.H. Prenatal influences on brain dopamine and their relevance to the rising incidence of autism // *Medical Hypotheses.* – 2007. – Vol. 68. №1. – P.46-60.

43. Realmuto G.M., Jensen J.B., Reeve E., Garfinkel B.D. Growth hormone response in autistic children to DA and NE agonists // *Proceedings of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* – Los Angeles (CA): American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 1986. – P.35.

44. Shinohe A., Hashimoto K., Nakamura K., et al. Increased serum levels of glutamate in adult patients with autism // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* – 2006. – Vol. 30. – P.1472-1477.

45. Sodhi M.S.K., Sanders-Bush E. Serotonin and brain development // *Int. Rev. Neurobiol.* – 2004. – Vol. 59. – P.111-174.

46. Todd R.D., Ciaranello R.D. Demonstration of inter- and intraspecies differences in serotonin binding sites by antibodies from an autistic child // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* – 1985. – Vol. 82. – P.612-616.

47. Yip J., Soghomonian J.J., Blatt G.J. Decreased GAD67 mRNA levels in cerebellar Purkinje cells in autism: Pathophysiological implications // *Acta Neuropathology.* – 2007. – Vol. 113. – P.559-568.

48. Young J.G., Leven L.I., Newcorn J.H., Knott P.J. Genetic and neurobiological approaches to the pathophysiology of autism and the pervasive developmental disorders // *Psychopharmacology: the third generation of progress.* / H.Y. Meltzer, ed. – New York: Raven Press, 1987. – P.825-836.

REFERENCES

1. Gorina A.S., Kolesnichenko L.S. Catecholamines and their metabolites in children with Kanner syndrome // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk).* – 2011. – Vol. 100. №1. – P.73-76. (in Russian)

2. Gorina A.S., Kolesnichenko L.S., Kulinsky V.I., Michnovich V.I. Metabolism of catecholamines in children with Asperger syndrome // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk).* – 2010. – Vol. 99. №8. – P.18-20. (in Russian)

3. Gorina A.S., Goetze S., Kolesnichenko L.S. Age dynamics of monoaminergic neurotransmitters in cerebrospinal fluid in autism, attention deficit and hyperactivity disorder and their comorbidity // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk).* – 2013. – Vol. 117. №2. – P.34-37. (in Russian)

4. Kolesnichenko L.S., Kulinsky V.I. Catecholamines: biochemistry, pharmacology, physiology, clinical features: Lecture // *Voprosy Medicinskoy Khimii.* – 2002. – Vol. 48. №1. – P.45-67. (in Russian)

5. Adamsen D., Meili D., Blau N., et al. Autism associated with low 5-hydroxyindoleacetic acid in CSF and the heterozygous SLC6A4 gene Gly56Ala plus 5-HTTLPR L/L promoter variants. // *Molecular Genetics and Metabolism.* – 2011. – Vol. 102. №3. – P.368-373.

6. Aman M.G., Kern R.A. Review of fenfluramine in the treatment of the developmental disabilities // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* – 1989. – Vol. 28. – P.549-565.

7. Campbell M. Drug treatment of infantile autism: the past decade // *Psychopharmacology: the third generation of progress* / H.Y. Meltzer, ed. – New York: Raven Press, 1987. – P.1225-1231.

8. Castellani M.L., Conti C.M., Kempuraj D.J., et al. Autism and immunity: revisited study // *International Journal of Immunopathology and Pharmacology.* – 2009. – Vol. 22. №1. – P.15-19.

9. Chamberlain R.S., Herman B.H. A novel biochemical model

linking dysfunctions in brain melatonin, proopiomelanocortin peptides, and serotonin in autism // *Biol. Psychiatry.* – 1990. – Vol. 28. – P.773-793.

10. Cohen I.L., Sudhalter V., Pfadt A., et al. Why are autism and the Fragile-X syndrome associated? Conceptual and methodological issues // *Am. J. Hum. Genet.* – 1991. – Vol. 48. – P.195-202.

11. Cohen D., Pichard N., Tordjman S., et al. Specific genetic disorders and autism: Clinical contribution towards their identification // *J. of Autism and Developm. Disord.* – 2005. – Vol. 35. – P.103-116.

12. Cook E.H. Autism: review of neurochemical investigation // *Synapse.* – 1990. – Vol. 6. – P.292-308.

13. Cook E.H. Jr., Rowlett R., Jaselskis C., Leventhal B.L. Fluoxetine treatment of children and adults with autistic disorder and mental retardation // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* – 1992. – Vol. 31. №4. – P.739-745.

14. Cook E.H., Arora R.C., Anderson J.M., et al. Platelet serotonin studies in familial hyperserotonemia of autism // *Life Sciences.* – 1993. – Vol. 52. – P.2005-2015.

15. Cook E.H. Jr., Perry B.D., Dawson G., et al. Receptor inhibition by immunoglobulins: specific inhibition by autistic children, their relatives, and control subjects // *J. Autism. Dev. Disord.* – 1993. – Vol. 23. №1. – P.67-78.

16. Cook E.H., Leventhal B.L. The serotonin system in autism // *Current Opinion in Pediatrics.* – 1996. – Vol. 8. – P.348-354.

17. D'Eufemia P., Finocchiaro R., Celli M., et al. Low serum tryptophan to large neural amino acids ratio in idiopathic infantile autism // *Biomedicine and Pharmacotherapy.* – 1995. – Vol. 49. – P.288-292.

18. Deutsch S.I., Campbell M., Sachar E.J., et al. Plasma growth hormone response to L-DOPA in infantile autism // *J. Autism. Dev. Disord.* – 1985. – Vol. 15. – P.205-212.

19. El-Ansary A.K., Bacha A.B., Ayahdi L.Y. Relationship between chronic lead toxicity and plasma neurotransmitters in autistic patients from Saudi Arabia // *Clinical Biochemistry*. – 2011. – Vol. 44. №13. – P.1116-1120.
20. Fatemi S.H., Halt A.R., Stry J.M., et al. Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa proteins are reduced in autistic parietal and cerebellar cortices // *Biological Psychiatry*. – 2002. – Vol. 52. – P.805-810.
21. Gillberg C., Terenius L., Linnerholm G. Endorphin activity in childhood psychosis // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1985. – Vol. 42. – P.780-783.
22. Gordon C.T., State R.C., Nelson J.E., et al. A double-blind comparison of clomipramine, desipramine, and placebo in the treatment of autistic disorder // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1993. – Vol. 50. – P.441-447.
23. Ha J.S., Leem C.S., Maeng J.S., et al. Chronic glutamate toxicity in mouse cortical neuron culture // *Brain Research*. – 2009. – Vol. 1273. – P.138-143.
24. Héroult J., Petit E., Martineau J., et al. Serotonin and autism: biochemical and molecular biology features // *Psychiatry Res.* – 1996. – Vol. 65. №1. – P.33-43.
25. Israngkun P.P., Newman H.A., Patel S.T., et al. Potential biochemical markers for infantile autism // *Neurochem. Pathol.* – 1986. – Vol. 5. №1. – P.51-70.
26. Jensen J.B., Realmuto G.M., Garfinkel B.D. The dexamethasone suppression test in infantile autism // *J. Am. Acad. Child. Psychiatry*. – 1985. – Vol. 24. – P.263-265.
27. Johansson J., Landgren M., Fernell E., et al. Altered tryptophan and alanine transport in fibroblasts from boys with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): an in vitro study // *Behavioral and Brain Functions*. – 2011. – Vol. 24. №7. – P.40.
28. Liu X., Piao F., Li Y. Protective effect of taurine on the decreased biogenic amine neurotransmitter levels in the brain of mice exposed to arsenic // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2013. – Vol. 776. – P.277-287.
29. Manto M.U., Laute M.A., Aguera M., et al. Effects of anti-glutamic acid decarboxylase antibodies associated with neurological diseases // *Annals of Neurology*. – 2007. – Vol. 61. №6. – P.544-551.
30. Martineau J., Barthélémy C., Jouve J., et al. Monoamines (serotonin and catecholamines) and their derivatives in infantile autism: age-related changes and drug effects // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 1992. – Vol. 34. №7. – P.593-603.
31. McBride P.A., Anderson G.M., Mann J.J. Serotonin-mediated responses in autism // *Biol. Psychiatry*. – 1989. – Vol. 25. – P.183.
32. McBride P.A., Anderson G.M., Hertzog M.E., et al. Serotonergic responsiveness in male young adults with autistic disorder // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1989. – Vol. 46. – P.205-212.
33. McDougle C.J., Naylor S.T., Cohen D.J., et al. Effects of tryptophan depletion in drug-free adults with autistic disorder // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1996. – Vol. 53. №11. – P.993-1000.
34. Modahl C., Fein D., Waterhouse L., Newton N. Does oxytocin mediate social deficits in autism? // *J. Autism. Dev. Disord.* – 1992. – Vol. 22. №3. – P.449-451.
35. Modahl C., Green L., Fein D., et al. Plasma oxytocin levels in autistic children // *Biol. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 43. №4. – P.270-277.
36. Moreno-Fuenmayor H., Borjas I., Arrieta A., et al. Plasma excitatory amino acids in autism // *Invest. Clin.* – 1996. – Vol. 37. – P.113-128.
37. Narayan M., Srinath S., Anderson G.M., Meundi D.B. Cerebrospinal fluid levels of homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in autism // *Biol. Psychiatry*. – 1993. – Vol. 33. – P.30-35.
38. Nir I., Meir D., Zilber N., et al. Brief report: circadian melatonin, thyroid-stimulating hormone, prolactin and cortisol levels in serum of young adults with autism // *J. Autism. Dev. Disord.* – 1995. – Vol. 25. №6. – P.641-654.
39. Panksepp J. Commentary on the possible role of oxytocin in autism // *J. Autism Dev. Disord.* – 1993. – Vol. 23. №3. – P.567-569.
40. Polleux F., Lauder J.M. Toward a developmental neurobiology of autism // *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* – 2004. – Vol. 10. №4. – P.303-317.
41. Popova N.K. From genes to aggressive behavior: the role of serotonergic system // *Bioessays*. – 2006. – Vol. 28. №5. – P.495-503.
42. Previc F.H. Prenatal influences on brain dopamine and their relevance to the rising incidence of autism // *Medical Hypotheses*. – 2007. – Vol. 68. №1. – P.46-60.
43. Realmuto G.M., Jensen J.B., Reeve E., Garfinkel B.D. Growth hormone response in autistic children to DA and NE agonists // *Proceedings of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. – Los Angeles (CA): American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 1986. – P.35.
44. Shinohe A., Hashimoto K., Nakamura K., et al. Increased serum levels of glutamate in adult patients with autism // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2006. – Vol. 30. – P.1472-1477.
45. Sodhi M.S.K., Sanders-Bush E. Serotonin and brain development // *Int. Rev. Neurobiol.* – 2004. – Vol. 59. – P.111-174.
46. Todd R.D., Ciaranello R.D. Demonstration of inter- and intraspecies differences in serotonin binding sites by antibodies from an autistic child // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* – 1985. – Vol. 82. – P.612-616.
47. Yip J., Soghomonian J.J., Blatt G.J. Decreased GAD67 mRNA levels in cerebellar Purkinje cells in autism: Pathophysiological implications // *Acta Neuropathology*. – 2007. – Vol. 113. – P.559-568.
48. Young J.G., Leven L.I., Newcorn J.H., Knott P.J. Genetic and neurobiological approaches to the pathophysiology of autism and the pervasive developmental disorders // *Psychopharmacology: the third generation of progress*. / H.Y. Meltzer, ed. – New York: Raven Press, 1987. – P.825-836.

Информация об авторах:

Филиппова Наталья Валерьевна – к.м.н., ассистент кафедры, e-mail natdoc@mail.ru;
Барыльник Юлия Борисовна – д.м.н., заведующий кафедрой.

Information about the authors:

Filippova Natalia V. – MD, PhD, Assistant Professor, e-mail natdoc@mail.ru;
Barylnik Julia B. – MD, PhD, Head of the Department.

© САФОХОНОВ Д.Т. – 2013
УДК 616.12-008.331.1

РОЛЬ СРЕДНЕГО МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА В ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Довут Тахирович Сафохонов

(Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, ректор – д.м.н. У.А. Курбанов, кафедра семейной медицины №1, зав. – д.м.н. Д.А. Кадырова)

Резюме. В обзоре приведены литературные данные, обсуждающие степень участия среднего медперсонала в ведении больных с артериальной гипертонией. Рассмотрены вопросы раннего выявления, консультирования, обучения, коррекции поведенческих факторов риска больных со стороны медицинских сестер в рамках междисциплинарного подхода при ведении артериальной гипертонии. Обсужден вопрос о необходимости определения рас-