

ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ НАРУШЕНИЙ РАЗВИТИЯ МОНОАМИНЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

М. Г. Узбеков

Московский НИИ психиатрии

Гиперкинетический синдром (ГКС) в соответствии с МКБ-10 (69) или синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) в соответствии с DSM-IV (27) наблюдается у детей в возрасте от 2 до 15 лет. Он обычно проявляет себя в младшем школьном возрасте. ГКС/СДВГ характеризуется общей двигательной расторможенностью, возбудимостью, эмоциональной лабильностью, импульсивностью и нарушением внимания. В результате ГКС/СДВГ ассоциируется со сниженной эффективностью выполнения работы, нарушениями памяти и школьной неуспеваемостью. Детальное описание клинической картины ГКС/СДВГ дано в многочисленных монографиях и обзорах (2, 9, 59, 62, 66).

Начиная с 70-х годов прошлого столетия, значительное число исследований было проведено с целью уяснения патохимических механизмов ГКС/СДВГ (18, 21, 22, 33, 35, 37, 55, 56, 62, 63, 71, 72). Было показано, что изменения в центральных моноаминергических системах играют важную роль в патогенезе ГКС/СДВГ. Например, имеется значительное количество работ, в которых исследовались моноаминергические показатели – дофаминергические, норадренергические, серотонинергические – в крови и моче (37, 55, 64, 65, 71, 72). Однако, несмотря на значительный вклад таких исследований в понимание патологии этого синдрома, его патогенетические механизмы требуют дальнейших исследований.

В настоящей работе будут обсуждены следующие вопросы:

1. Роль моноаминергических систем головного мозга в патогенезе ГКС/СДВГ у детей.
2. Реакция моноаминергических систем на терапию ГКС/СДВГ психостимуляторами.
3. Роль серотонина и кинуренинов в патогенезе ГКС.
4. Биологические предпосылки трансформации детской формы ГКС во взрослую форму ГКС.

Роль моноаминергических систем головного мозга в патогенезе ГКС

Некоторое время тому назад М. Campbell и Е. К. Spencer (35), обсуждая патогенетические меха-

низмы СДВГ, писали, что «...необходимо показать, в каких случаях четко очерченные на основании биохимических исследований субгруппы дают различный ответ на используемые препараты: психостимуляторы, имипрамин или нейрорептики».

Исходя из этого предположения, было решено выявить некоторые клиничко-биохимические корреляты ГКС с использованием ряда биохимических показателей крови и мочи, которые характеризуют определенные стадии обмена моноаминов – катехоламинов и индоламинов (серотонина). Особый интерес представляло выявление характерных признаков обмена моноаминов в зависимости от тяжести этого заболевания (18, 21, 22).

Были обследованы дети с ГКС в возрасте 7–11 лет, ученики 1–3-х классов общеобразовательных школ г. Москвы, которые находились на лечении в детском отделении Московского НИИ психиатрии. Все родители дали информированное согласие на участие своих детей в этом исследовании.

Поведение детей оценивали на основании информации, полученной от родителей, учителей и медицинского персонала клиники, которое регистрировали дома, в школе или в клинике в то время, когда дети играли или выполняли задания различной степени сложности.

В исследование отбирались дети с нарушением поведения, вызванным в основном стабильной повышенной двигательной активностью, и внимания. Дети с умственной отсталостью, эпилепсией и шизофренией из исследования исключались.

Было обследовано 25 детей (19 мальчиков и 6 девочек). В зависимости от степени двигательной гиперактивности и невнимания дети с ГКС были разделены на 2 группы, третья группа была контрольной.

I группа (5 мальчиков и 1 девочка) состояла из больных ГКС в легкой форме (лГКС), II группа (5 мальчиков и 1 девочка) включала больных с ГКС в тяжелой форме (тГКС). Обе эти группы состояли из больных с пограничной интеллектуальной недостаточностью (ПИН). III группа – контрольная (8 детей) состояла из больных с ПИН без каких-либо признаков ГКС. Клинический отбор больных с раз-

личными формами ГКС проводился к.м.н. В.А.Красовым, как описано (7, 9), а больные с ПИН – как описано (6).

I группа (ГКС в легкой форме) состояла из детей с легкой степенью двигательной расторможенности и дефицита активного внимания. Эмоциональные нарушения у них выражались преимущественно в виде эмоциональной лабильности, преобладания повышенного настроения, а также в виде раздражительности и капризности. Степень двигательной расторможенности зависела от ситуации. При интеллектуальной нагрузке двигательная расторможенность не наблюдалась. На начальном этапе эмоциональные нарушения отсутствовали.

Дети II группы (ГКС в тяжелой форме), наряду с двигательной расторможенностью и дефицитом активного внимания, обнаруживали выраженные аффективные расстройства в виде повышенной аффективной возбудимости, неустойчивости настроения, дисфорий и повышенной раздражительности. По незначительному поводу дети давали аффективные вспышки с агрессией и склонностью к разрушительным действиям. В части наблюдений отмечались неустойчивость настроения, повышенная внушаемость, подчиняемость, нестойкие привязанности. Степень выраженности дефицита активного внимания находилась в прямой зависимости от степени двигательной расторможенности. Однако у большинства детей этой группы отвлекаемость внимания и двигательная расторможенность компенсировались при интеллектуальной нагрузке.

Моноамины – катехоламины (дофамин и норадреналин) и индоламины (серотонин) являются нейромедиаторами и нейромодуляторами в центральной нервной системе и играют важную роль в ее функциях. Было показано, что изменения в центральных моноаминергических системах играют важную роль в патогенезе различных психических заболеваний, включая болезни детского и подросткового возраста. Подавляющее большинство психотропных лекарственных соединений проявляет свои эффекты через различные компоненты моноаминергических систем.

В нашем исследовании мы попытались установить некоторые клиничко-биохимические корреляты ГКС, используя различные биохимические показатели мочи, которые отражают состояние обмена катехоламинов и серотонина. Следует подчеркнуть, что в биологической психиатрии на основании большого опыта принято считать, что повышенная экскреция того или иного моноамина или метаболита с мочой указывает на его повышенное содержание в головном мозге и наоборот.

Биохимические параметры определяли в моче у детей после их поступления в клинику до начала какой-либо терапии. Никто из детей не получал лечения психотропными препаратами по крайней мере в течение 1 месяца до поступления в клинику. Пробы мочи собирали отдельно каждый день (за 24 часа, с 8 час. утра до 8 час. утра следующе-

го дня) в течение 3 дней в стеклянные бутылки, содержавшие 15 мл 6 N соляной кислоты. В суточной моче определяли содержание свободной L-дофа (предшественник в синтезе дофамина), дофамина (ДА), норадреналина (НА), адреналина (А), их метаболитов – гомованилиновой кислоты (ГВК – метаболит ДА) и ванилилминдальной кислоты (ВМК – метаболит НА), а также 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК – метаболит серотонина) и N-метилникотинамида (N-МНА – конечный продукт кинуренинового пути обмена триптофана). Методы определения этих соединений описаны ранее (15, 18, 21, 22). Активность моноаминоксидазы (МАО) тромбоцитов определяли спектрофотометрически по методу О.Н.Волошиной и Т.А.Москвитиной (3).

Из табл. 1 видно, что лГКС (I группа) характеризовалась достоверным повышением экскреции ДА на 164% ($p<0,001$) и снижением экскреции НА на 45,9% ($p<0,001$). Это сопровождалось недостоверным снижением экскреции 5-ОИУК на 14% и ГВК на 19%. При тГКС (II группа) экскреция ДА, L-дофа и А достоверно снижалась на 432% ($p<0,001$), 124% ($p<0,001$) и 44% ($p<0,05$) соответственно по сравнению с контрольной группой. Однако у больных с тГКС экскреция НА не изменялась по сравнению с контролем, было также отмечено недостоверное снижение экскреции 5-ОИУК и повышение экскреции ВМК.

Таким образом, обе формы ГКС характеризовались повышением экскреции L-дофа и ДА, тогда как экскреция НА снижалась при легкой форме и не изменялась при тяжелой форме ГКС по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Результаты

Таблица 1

Показатели экскреции катехоламинов и их метаболитов (мкг/г), 5-ОИУК и N-МНА (мг/г) и активности МАО тромбоцитов (нМ бензальдегида/мг белка в час) у детей с гиперкинетическим синдромом

	Формы ГКС		ПИН без ГКС
	Легкая	Тяжелая	(Контроль)
	Группа I (n=6)	Группа II (n=6)	Группа III (n=8)
Л-дофа	33,3±5,5	71,2±9,5 ^a	31,7±5,9 ^b
ДА	147,7±22,6	297,6±53,7 ^a	55,9±7,4 ^{b,c}
НА	7,9±1,2	14,9±3,0 ^a	14,7±1,3 ^c
А	5,2±0,6	8,5±1,1 ^a	5,7±0,4 ^b
ГВК	6,7±0,9	6,6±0,7	8,4±0,8
ВМА	2,6±0,4	3,2±0,5	2,7±0,2
5-ОИУК	7,1±1,1	7,6±1,0	8,2±0,8
N-МНА	12,4±1,8 ^c	12,4±1,9	19,1±2,5
МАО	37,76±5,69	70,80±10,02	

Примечания: все параметры рассчитывались на 1 г креатинина; n – число больных; достоверность различий – ^a тГКС по сравнению с лГКС, ^b тГКС по сравнению с контролем, ^c лГКС по сравнению с контролем; значения достоверности различий см. в тексте; ПИН – пограничная интеллектуальная недостаточность, ДА – дофамин, НА – норадреналин, А – адреналин, ГВК – гомованилиновая кислота, ВМК – ванилилминдальная кислота, 5-ОИУК – 5-оксииндолуксусная кислота; N-МНА – N-метилникотинамид; МАО – моноаминоксидаза.

указывают, что при тГКС отмечается достоверное повышение уровня экскреции L-дофа (на 186%, $p<0,05$), ДА (на 201%, $p<0,02$), НА (на 186%, $p<0,05$) и А (на 160%, $p<0,02$) по сравнению с лГКС.

Моноаминоксидаза (формы МАО-А и МАО-В) отражает интенсивность процессов катаболизма (дезаминирования) моноаминов. В норме в тромбоцитах в основном определяется активность МАО-В. Но при патологических состояниях разделить эти две формы представляется очень сложной проблемой (4). Поэтому мы не разделяли формы МАО-А и МАО-В. Было выявлено, что активность этого фермента у детей с тГКС была почти в 2 раза выше, чем у пациентов с лГКС (на 187,5%, $p<0,02$) (табл. 1).

С целью косвенной оценки состояния ферментных систем обмена катехоламинов были рассчитаны величины соотношения продуктов реакции к их предшественникам – ДА/L-дофа, ГВК/ДА, НА/ДА, А/НА и ВМК/(НА+А).

Сравнение I (лГКС) и II (тГКС) групп с контрольной группой дало следующие результаты (рис. 1). Дофаминергическая система характеризовалась повышенным соотношением ДА/L-дофа на 152% и 136% соответственно при легкой и тяжелой формах ГКС, что может указывать на активацию синтеза ДА из L-дофа. Соотношение ГВК/ДА снижалось на 69% и 85% в I и II группах соответственно, что указывает на торможение деаминации ДА моноаминоксидазой.

Биосинтез НА при легкой и тяжелой формах ГКС характеризовался сниженным соотношением НА/ДА на 79% и 80% соответственно, что, вероятно, указывает на снижение активности дофамин- β -гидроксилазы, катализирующей синтез НА из ДА. Как свидетельствует соотношение А/НА, косвенно отражающее активность фенолэтаноламин-N-метилтрансферазы, биосинтез А был повышен в I и II группах на 67% и 43% соответственно.

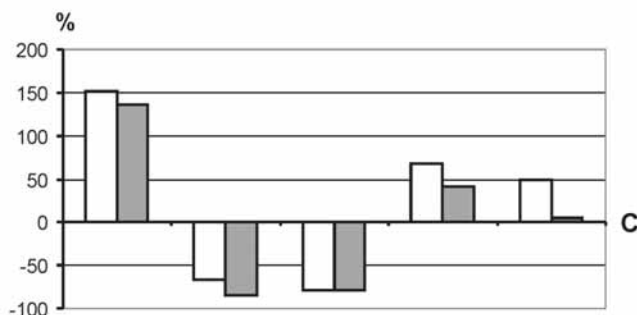


Рис. 1. Состояние обмена катехоламинов у детей с легкой и тяжелой формами ГКС

Примечания: контроль (С) – группа III (дети с пограничной интеллектуальной недостаточностью без ГКС); светлые столбики – легкая форма ГКС, затрихованные столбики – тяжелая форма ГКС; ДА – дофамин, НА – норадреналин, А – адреналин, ГВК – гомованилиновая кислота, ВМК – ванилилминдальная кислота.

Соотношение ВМК/(НА+А), которое характеризует превращение НА и А в ВМК под действием МАО и катехол-О-метилтрансферазы, было повышено на 49% при лГКС и оставалось на уровне контроля при тГКС.

Прямое определение активности МАО тромбоцитов у детей с разными формами ГКС выявило достоверное повышение активности фермента при тяжелой форме болезни по сравнению с легкой формой (табл. 1). Можно полагать, что некоторое повышение уровня экскреции ВМК и 5-ОИУК при тГКС может быть связано с повышением активности МАО.

Тяжелая и легкая формы ГКС характеризовались принципиальными различиями в обмене моноаминов. При тГКС активность МАО и экскреция L-дофа, дофамина и адреналина были почти в 2 раза выше по сравнению с лГКС (табл. 1).

Необходимо отметить, что описанное выше состояние ферментных систем и обмена моноаминов в целом является теоретически возможным. Представляется чрезвычайно сложным на основании периферических параметров дать заключение о тех процессах, которые имеют место в центральной нервной системе в норме и, особенно, при патологических процессах. Попытаемся с использованием результатов модельных экспериментов проанализировать, насколько данные, полученные при исследовании больных детей, соответствуют реальным событиям, происходящим в головном мозге при ГКС.

Из данных литературы известно, что ГКС/СДВГ сопровождается дисфункцией катехоламинергических систем в головном мозге. С определенными ограничениями можно считать, что наши результаты поддерживают предположения о гипофункции норадренергической системы при этом заболевании (55, 64). На снижение активности норадренергической системы указывает ряд авторов. Более 20 лет назад J.W.Maas и J.F.Leckman (51) высказали предположение, что снижение содержания НА в головном мозге может служить моделью дефицита внимания у животных. Недавно было показано, что умеренные дозы атомоксетина, селективного ингибитора обратного захвата норадреналина, были способны повысить уровень норадреналина в головном мозге экспериментальных животных (32). Полагают, что атомоксетин может явиться очень полезным препаратом для лечения детей с СДВГ, так как он способен повысить внимание, снизить уровень импульсивности и раздражительность (30).

В литературе имеется большой объем доказательств о вовлечении дофамина в патогенетические механизмы ГКС/СДВГ (18, 21, 43, 56, 65, 66, 71). Но взгляды на направленность изменений дофаминергической системы при СДВГ/ГКС различны (56). Имеются данные, указывающие как на активацию, так и на гипофункцию компонентов дофаминергической системы при СДВГ/ГКС. Несмотря на ряд ограничений, наши данные показывают, что

в целом главным направлением изменений в дофаминергической системе при ГКС является ее гиперфункция. Это достаточно осторожное заключение поддерживается тем, что улучшение клинического статуса больных ГКС при лечении психостимуляторами сопровождалось снижением уровня дофамина (по уровню экскреции гомованилиновой кислоты – метаболита дофамина, см. ниже). Кроме того, нужно иметь в виду, что дофамин играет важную роль в центральных механизмах двигательных функций и в регуляции координации сложных моторных актов (60). Можно полагать, что нарушение этих функций может быть результатом гиперактивации дофаминергической системы. Это предположение поддерживается данными наших экспериментов на модели ГКС, что описано далее.

Результаты настоящего исследования указывают, что как дофаминергическая, так и норадренергическая системы играют важную роль в патогенезе ГКС. Мы считаем, что патогенетические механизмы ГКС/СДВГ не могут быть объяснены нарушениями только одной нейромедиаторной системы, как предполагается А.А.Заметкин и Л.Л.Рапопорт (71, 72; норадренергическая гипотеза), М.С.Сokol с соавт. (65; дофаминергическая гипотеза) или А.А.Заметкин с соавт. (70; серотонинергическая гипотеза). Результаты нашего исследования поддерживают неспецифическую катехоламиновую гипотезу, предложенную А.А.Заметкин и Л.Л.Рапопорт (71), и более поздние предположения, что патогенез ГКС/СДВГ связан с дисфункцией разнообразных моноаминергических нейромедиаторных систем (55, 56, 62).

Анализ результатов наших исследований и данных других авторов, которые выявили у детей с ГКС/СДВГ нарушения как моноаминергических систем (55, 56), так и иммунной системы (33), и гормонального статуса (47, 50), поддерживает наше предположение, что ГКС характеризуется глубокой дезорганизацией и дисрегуляцией метаболических процессов.

Фармакологические подходы к лечению ГКС

Терапия ГКС является сложной проблемой. Трудности связаны, вероятно, с тем, что с этиологической точки зрения ГКС/СДВГ рассматривается как гетерогенное расстройство. Существуют два принципиальных подхода к лечению ГКС/СДВГ. Первый подход – фармакологический – обычно с использованием психостимуляторов (или в некоторых случаях седативных препаратов, таких как нейролептики и транквилизаторы) (9, 55, 68). Другой подход – психотерапевтический – с использованием психологических, педагогических и психосоциальных методов (9, 41).

Сравнительное место психотерапии и психофармакотерапии при лечении СДВГ было уяснено в длительном (14 мес.) мультицентровом исследовании, проведенном в США под эгидой Национального Института Психического Здоровья. С этой

целью 579 детей с СДВГ (возраст 7–9,9 лет) были подразделены на 4 группы. Группа 1 – проводилась только психофармакотерапия, группа 2 – психофармакотерапия+интенсивная психотерапия, группа 3 – только интенсивная психотерапия и группа 4 – стандартная терапия в сообществе. Во всех группах произошла заметная редукция симптомов заболевания, однако были выявлены достоверные различия между группами по выраженности этих изменений. По большинству симптомов СДВГ дети групп 1 и 2 показали достоверно более выраженное улучшение клинического состояния, чем дети в группах 3 и 4, то есть в группах, в которых проводилось только психотерапевтическое лечение (39, 48). Таким образом, результаты этого исследования убедительно показывают ведущую роль фармакотерапии в лечении ГКС/СДВГ, но для достижения лучших результатов эта работа должна проводиться в тесном контакте с психотерапевтами.

Последние 20–25 лет за рубежом при лечении СДВГ наиболее часто используются психостимуляторы – преимущественно метилфенидат и амфетамин. В США лечение СДВГ психостимуляторами рассматривается как специфическое. Под влиянием психостимуляторов улучшается состояние у 50–70% детей с СДВГ/ГКС, при этом в первую очередь редуцируются основные симптомы – собственно двигательная расторможенность и повышенная отвлекаемость. Парадоксальность терапевтического действия психостимуляторов при лечении СДВГ/ГКС связывается с их действием на моноаминергические системы, особенно дофаминергическую. Терапевтический механизм действия метилфенидата и амфетамина связан с повышением концентрации внеклеточного дофамина в структурах головного мозга. Метилфенидат повышает уровень дофамина при помощи блокады его транспортера (рецептора обратного захвата) (68), тогда как амфетамин повышает концентрацию дофамина за счет высвобождения последнего из нервных окончаний (49). Подробная информация о проблемах, связанных с лечением детей с СДВГ, механизмах действия метилфенидата и амфетамина и их эффектах у детей с этим расстройством представлена в многочисленных публикациях (41, 56, 68, 73).

В настоящей работе представим некоторые результаты, которые были получены при лечении детей с ГКС психостимулятором сиднокарбом.

Сиднокарб – 3-(β-фенилизопропил)-N-фенилкарбамоил-сиднонимин – был синтезирован и введен в клиническую практику в Советском Союзе как психостимулятор, эффективный при лечении некоторых форм депрессий, неврастении и гиперкинетического синдрома у детей (1). Г.М.Руденко и Р.А.Альтшулер (14) показали, что сиднокарб имеет ряд преимуществ перед d-амфетамином, например, постепенное развитие умеренного стимулирующего эффекта, продолжительность действия, низкий потенциал для развития привыкания и отсутствие периферических симпатомиметических

эффектов. Сиднокарб, как и другие психостимуляторы, ингибирует обратный захват дофамина и норадреналина синапсом мозга крыс (42). Сиднокарб отличается от d-амфетамина по своему механизму действия. R.R.Gainetdinov с соавт. (44) показали, что в отличие от d-амфетамина, сиднокарб высвобождает дофамин тетродотоксин чувствительным и Ca^{2+} -зависимым образом и повышает концентрацию внеклеточного дофамина в стриатуме свободно двигающихся крыс. Различные стороны механизма действия сиднокарба описаны в работах I.I.Afanas'ev с соавт. (26) и E.A.Anderzhanova с соавт. (28). Эти авторы показали, что по сравнению с d-амфетамином сиднокарб у экспериментальных животных оказывал менее выраженное влияние на уровень внеклеточного дофамина и его метаболитов в стриатуме, на генерацию свободных радикалов и поведенческую стереотипию. Они считают, что сиднокарб оказывает менее выраженные токсические эффекты, чем соединения амфетаминового ряда.

Как было указано выше, тяжелая и легкая формы ГКС принципиально различались между собой по уровню экскреции моноаминов и их метаболитов. То есть различия в обмене моноаминов между группами поддерживаются клиническими наблюдениями. Так, было показано (7, 9), что при лечении детей с лГКС (n=51) сиднокарб был эффективен в 94% случаев, тогда как при том же лечении детей с тГКС этот психостимулятор был эффективен только в 24% случаев. В.А.Красов (9) указывал, что у детей с лГКС сиднокарб достоверно редуцировал двигательную расторможенность и отвлекаемость внимания. По оценкам родителей, учителей и медицинского персонала поведение этих детей значительно улучшалось.

Нами было исследовано состояние моноаминергических систем у детей с легкой формой ГКС (n=30) с нормальным интеллектом или пограничной интеллектуальной недостаточностью при лечении сиднокарбом. (По этическим соображениям дети с тяжелой формой ГКС не были включены в исследование). Пациенты получали сиднокарб в дозе 5–15 мг в день в течение 1–1,5 месяцев. Уровни гомованилиновой (ГВК), ванилилминдальной (ВМК), 5-оксииндолуксусной кислот (5-ОИУК) и N-метилникотинамида (N-МНА) определяли в суточной моче, как описано выше. В тромбоцитах определяли активность моноаминоксидазы (МАО). Эти параметры исследовались до начала лечения и через три недели после начала терапии сиднокарбом.

Из табл. 2 видно, что характер изменений уровня экскреции метаболитов моноаминов у детей с ГКС в рамках пограничной интеллектуальной недостаточности или нормального интеллекта был одинаковым. Так, после 3 недель лечения экскреция ГВК снижалась на 29% и 55% ($p<0,001$), ВМК – на 28% и 39%, 5-ОИУК – на 39% ($p<0,01$) и 61% ($p<0,001$), тогда как экскреция N-МНА повышалась

на 28% ($p<0,05$) и 34% ($p<0,05$) соответственно. На фоне лечения сиднокарбом активность тромбоцитарной МАО достоверно снижалась с 34,1 нМ до начала лечения до 17,8 нМ образованного бензальдегида/мг белка ($p<0,01$) после 3 недель терапии.

Полагаем, что снижение экскреции ГВК (метаболит дофамина) под действием сиднокарба у больных обеих групп указывает на снижение уровня дофамина в структурах головного мозга, вероятно за счет торможения его синтеза. Это предположение поддерживается данными Н.Ф.Туровой и соавт. (17), которые выявили снижение экскреции тирозина у таких детей при лечении психостимулятором. Таким образом, результаты настоящего исследования и данные литературы подтверждают, что, во-первых, дофамин играет важную роль в патогенезе ГКС/СДВГ и, во-вторых, улучшение клинического статуса больных ГКС при лечении сиднокарбом сопровождается снижением дофаминергической активности.

Роль серотонина и кинуренинов в патогенезе ГКС

В последние 10–15 лет проявился повышенный интерес к изучению роли серотонина в патогенетических механизмах СДВГ/ГКС. K.Rubia и A.Smith (58) подчеркивают, что в эксперименте на животных показана роль серотонина в контроле импульсивности, тогда как исследования СДВГ в основном сфокусированы на изучении дофаминергической или норадренергической систем. Например, F.Askenazy с соавт. (29) выявили достоверную положительную связь между содержанием серотонина в тромбоцитах и параметрами импульсивности у подростков с СДВГ за 6-ти недельный период наблюдений. Эти вопросы подробно обсуждаются R.D.Oades (55).

Таблица 2

Показатели экскреции катехоламинергических (мкг/г), серотонинергических и кинурениновых (мг/г) метаболитов у детей с гиперкинетическим синдромом при лечении сиднокарбом

	лГКС с ПИН (n=12)		лГКС с нормальным интеллектом (n=18)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ГВК	6,44±1,36	4,58±1,07	9,87±1,52	4,42±0,57***
ВМК	2,49±0,36	1,80±0,27	3,43±0,45	2,08±0,58
5-ОИУК	5,68±0,59	3,50±0,53**	12,33±1,37	4,75±0,54***
N-МНА	10,96±1,83	14,05±3,04	13,48±1,40	18,13±2,09
N-МНА/5-ОИУК	1,93	4,01	1,09	3,82

Примечания: все параметры рассчитывались на 1г креатинина; n – число больных; достоверность различий рассчитывалась по сравнению с величинами до лечения; лГКС – гиперкинетический синдром, легкая форма; ПИН – пограничная интеллектуальная недостаточность; ГВК – гомованилиновая кислота; ВМК – ванилилминдальная кислота; 5-ОИУК – 5-оксииндолуксусная кислота; N-МНА – N-метилникотинамид.

Результаты наших исследований поддерживают предположение о роли серотонина в патогенетических механизмах ГКС. Но следует отметить, что в наших исследованиях вовлеченность серотонина в патофизиологические механизмы ГКС стала очевидной только после проведенного лечения психостимулятором. Данные табл. 1 показывают, что у пациентов до начала лечения не было выявлено достоверных изменений в экскреции 5-оксииндолуксусной кислоты (метаболит серотонина) по сравнению с контрольной группой. Однако через 3 недели лечения сиднокарбом мы установили достоверное снижение экскреции 5-ОИУК в обеих исследованных группах (табл. 2). Косвенно это указывает на возможное снижение уровня серотонина в структурах головного мозга, то есть клиническое улучшение состояния детей вероятно связано со снижением серотонинергической активности. Наше предположение поддерживается как данными R.D.Oades (54) о том, что сниженная способность к длительной концентрации внимания у детей с СДВГ была отрицательно, то есть реципрокно, связана с повышенным уровнем серотонина, но не с дофаминергическими или норадренергическими метаболитами, так и результатами работы R.R.Gainetdinov с соавт. (45). Последние авторы, используя мышей, у которых отсутствовал ген, кодирующий дофаминовый транспортер в мембранах нервных клеток (knockout мыши), показали, что «парадоксальный» успокаивающий эффект психостимуляторов на повышенную двигательную активность у животных моделей зависит от серотонинергической активности и не опосредуется ни дофаминергической, ни норадренергической нейромедиаторными системами.

Дальнейшее подтверждение вовлеченности серотонинового пути обмена, или, вернее, вовлеченности обмена триптофана в патогенетические механизмы ГКС было получено при изучении экскреции N-метилникотинамида у больных детей. N-метилникотинамид (N-MНА) является конечным продуктом кинуренинового пути обмена триптофана. Одновременно L-триптофан является предшественником в синтезе серотонина. Было показано (11), что кинурениновый путь обмена триптофана является основным у человека и млекопитающих – около 90–95% триптофана метаболизируется по кинурениновому пути и только 5–10 % этих молекул идет на синтез серотонина.

Из данных табл. 2 видно, что у детей обеих групп на фоне лечения сиднокарбом происходило достоверное увеличение экскреции N-MНА более чем на 30% по сравнению с периодом до лечения. Более того, при лечении сиднокарбом в обеих группах отношение N-MНА/5-ОИУК увеличивалось в несколько раз по сравнению с фоном (табл. 2). Эти данные показывают, что при лечении сиднокарбом кинурениновый путь обмена триптофана начинает в большей мере превалировать над серотониновым путем обмена триптофана, и это может вести к сни-

жению серотонинергической активности. На этом фоне под влиянием сиднокарба наблюдается улучшение клинического статуса больных с ГКС.

Имеется целый ряд дополнительных доказательств вовлеченности кинуренинов в патогенетические механизмы ГКС/СДВГ. Ранее было установлено (табл. 1), что дети с ГКС характеризовались сниженной экскрецией N-метилникотинамида (на 35%, $p < 0,05$) по сравнению с контролем. В то время было трудно дать приемлемое объяснение этой находке. Когда было выявлено, что сиднокарб оказывает влияние на кинурениновый путь обмена триптофана, то стало ясным, что этот путь метаболизма может играть роль в патогенезе ГКС. То есть пациенты с ГКС характеризовались сниженной активностью кинуренинового пути и повышенной активностью серотонинового пути обмена триптофана.

Таким образом, во-первых, гиперкинетический синдром характеризуется нарушением метаболизма триптофана как предшественника серотонинового и кинуренинового путей обмена, а, во-вторых, ГКС сопровождается повышенной серотонинергической активностью и сниженной активностью кинуренинового пути.

H.J.Hong с соавт. (47) и S.H.Kariyawasam с соавт. (50) установили, что у детей с СДВГ наблюдалось нарушение состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что сопровождалось снижением уровня кортизола в крови. Ранее G.Curzon (40) показал, что кортизол оказывает регулирующее влияние на активность триптофан-пирролазы, и что снижение уровня кортизола сопровождается торможением активности этого фермента. (Триптофан-пирролаза является ключевым ферментом в цепи превращений триптофана по кинурениновому пути обмена). На основании данных, полученных вышеуказанными авторами, наши результаты могут рассматриваться таким образом, что у детей с ГКС/СДВГ тормозится кинурениновый путь обмена и большее количество триптофана переводится на серотониновый путь обмена с образованием большего количества серотонина, что способствует активации серотонинергической системы в целом.

В этом контексте интересно отметить, что ряд соединений (L-кинуренин, индолпировиноградная кислота, окскинуренин), образующихся на кинурениновом пути обмена триптофана, обладают способностью тормозить повышенную двигательную активность у животных (11, 12, 61). Мы полагаем, что активация кинуренинового пути обмена триптофана у детей с ГКС под действием психостимулятора сиднокарба с образованием вышеупомянутых соединений частично может объяснить «парадоксальный» успокаивающий эффект психостимуляторов на двигательную активность, что было высказано R.R.Gainetdinov с соавт. (45).

Полученные нами результаты и некоторые другие предположения позволяют предложить кинурениновую гипотезу патогенеза гиперкинетического синдрома. В ее основе лежит положение о рецип-

роком взаимоотношении кинурениновой и серотонинергической систем. В соответствии с нашей гипотезой гиперкинетический синдром характеризуется торможением кинурениновой и активацией серотонинергической систем. Клиническое улучшение у больных с ГКС сопровождается активацией кинурениновой системы и снижением серотонинергической активности (18).

В связи с возможной ролью кинуренинов в патогенезе ГКС/СДВГ можно высказать ряд соображений относительно ряда исследований, которые могли бы уяснить их роль в патофизиологических механизмах этого заболевания. Представляет интерес исследование динамики содержания эндогенных метаболитов – L-кинуренина, 3-оксикинуренина, индолпировиноградной кислоты, снижающих локомоторное возбуждение в эксперименте у детей с ГКС/СДВГ до и после терапии психостимуляторами. «Парадоксальный» успокаивающий эффект психостимуляторов на двигательную активность можно было бы исследовать на экспериментальных моделях ГКС/СДВГ, используя различные кинуренины с разным механизмом действия на двигательную активность. Например, можно использовать индолпировиноградную кислоту или хинолиновую кислоту, которые снижают или усиливают, соответственно, двигательную активность. Кроме того, следует иметь в виду, что фирма «Polifarma» (Рим, Италия) выпускает индолпировиноградную кислоту в качестве лекарственного препарата. Таким образом, углубленное изучение роли кинуренинов в патогенетических механизмах ГКС/СДВГ имеет как теоретическое, так и практическое значение.

В заключение этого раздела хотелось бы отметить, что, несмотря на определенные достижения как в понимании патогенетических механизмов ГКС/СДВГ, так и терапевтических подходов, остается очень много вопросов и проблем, требующих своего разрешения. Так, D.Coghill (38) пишет, что до 30% детей с СДВГ или не отвечают, или не могут переносить терапию психостимуляторами. Патогенетической гетерогенностью ГКС можно в определенной мере объяснить тот факт, что приблизительно 20–30% детей с ГКС являются нонреспондерами в отношении терапии психостимуляторами (7, 9, 18, 21, 22). Последний тезис поддерживается рядом авторов. N.D.Volkow и J.M.Swanson считают (68), что дети с СДВГ могут различаться по активности высвобождения моноаминергических нейромедиаторов из мест хранения и чувствительности рецепторов. Это может оказывать влияние на эффективность лечения метилфенидатом. Различия в количестве высвобождаемого дофамина под действием метилфенидата могут отражать различия в активности дофаминергических нейронов. Наши исследования указывают на неодинаковую реакцию больных с разными формами ГКС, у которых имеется различный метаболический, моноаминергический фон, на проводившуюся терапию сиднокарбом (18, 21, 22). Проведенные исследо-

вания заостряют внимание на необходимости индивидуального, фармакотерапевтического подхода при лечении различных клинических, биохимических форм гиперкинетического синдрома. Все вышесказанное дает дополнительную поддержку взглядам, что ГКС характеризуется выраженной дезорганизацией и дисрегуляцией моноаминергического обмена.

Использование экспериментальных моделей для уяснения патогенетических механизмов ГКС

Исследователи в области биологической психиатрии пытаются разрешить вопросы, в какой мере метаболические параметры, определяемые в биологических жидкостях и клетках крови человека (периферические модели), отражают процессы, происходящие в центральной нервной системе. Экспериментальные модели на животных являются одним из подходов для уяснения, в определенной мере, этих вопросов. Используя различные модели, можно смоделировать основные или специфические признаки различных психических заболеваний. Такие подходы используются для уяснения патогенетических механизмов ГКС/СДВГ. В этой ситуации возникает другой вопрос, существует ли корреляция между изменениями в состоянии моноаминергических систем, которые мы находим у детей с ГКС, и изменениями в этих системах в головном мозге экспериментальных моделей?

Многие исследователи считают, что ГКС/СДВГ связаны с нарушениями развития головного мозга и организма в целом (5, 16, 31, 62). Мы полагаем, что в случае ГКС/СДВГ могут быть использованы такие экспериментальные модели на животных, когда нарушения индуцируются воздействием различных повреждающих агентов, действующих на развивающийся мозг *in utero*. Для уяснения некоторых патогенетических механизмов ГКС мы использовали модель пренатальной алкоголизации крыс (10, 23, 25). Потомство алкоголизированных крыс характеризовалось повышенной двигательной активностью, затруднениями в выработке условных рефлексов и консолидации синаптических связей, в результате чего были нарушены процессы обучения и памяти, а также была снижена активность тормозных механизмов, что характерно для больных ГКС/СДВГ (10). Выбор этой модели базировался на результатах работ J.R.Morrison и M.A.Stewart (53) и D.P.Cantwell (36). Эти авторы исследовали семьи детей с гиперкинетическим синдромом и нашли, что единственными психическими расстройствами достоверно отмечавшимися у ближайших родственников таких детей, были алкоголизм, социопатия и истерия. Они предположили, что эти факторы могли нарушать психическое развитие детей. Мы полагаем, что, используя такие модели животных, будет возможным изучить нейрохимические нарушения в различных структурах головного мозга экспериментальных животных, что может дать нам шанс ответить на поставленные вопросы.

В.В.Ковалев (5) выделял следующие основные типы нарушений развития высших нервных функций:

а) задержка развития – этот тип нарушения проявляется в виде нарушения развития отдельных функций ЦНС, таких как психомоторная активность, внимание, память или обучение;

б) асинхрония развития характеризуется чрезвычайно быстрым развитием каких-либо психических функций и значительным отставанием развития других;

в) гетерохрония развития характеризуется нерегулярным порядком созревания мозговых структур и высших нервных функций.

Имея в виду эту схему, мы хотели вначале выяснить, выявляются ли у пренатально алкоголизированного потомства в процессе постнатального развития какие-либо нейрохимические нарушения. Кроме того, мы попытались ответить на вопрос, характерны ли для нейрохимических нарушений те же типы нарушений развития, что и для высших нервных функций. Для этого мы исследовали постнатальное развитие активности различных форм моноаминоксидазы (субстраты – серотонин, тирамин, дофамин и β -фенилэ-

тиламин: МАО-А, МАО-Т, МАО-Д и МАО-В соответственно) в коре и стволе (средний+межуточный отделы) мозга пренатально алкоголизированного потомства крыс. Эти параметры определяли у 1-, 2- и 3-месячного потомства крыс (23, 24).

На рис. 2 видно, что по сравнению с контрольными животными потомство алкоголизированных крыс характеризовалось почти полной дезорганизацией и извращением постнатального развития различных форм МАО. Так, МАО-Т характеризовалась не только задержкой развития своей активности, но также фиксацией нарушения развития активности как в коре, так и стволе мозга. На всех стадиях исследования активность МАО-Т была достоверно ниже, чем у контрольных животных. Асинхрония развития была характерна для активности МАО-А в коре и стволе мозга у 2-месячных крысят. Гетерохрония, то есть неупорядоченное развитие, было присуще активности МАО-Д в обоих образованиях мозга. Эти нарушения активности МАО, выявленные в биохимических исследованиях, были подтверждены нашими исследованиями, проведенными на гистохимическом уровне (8).

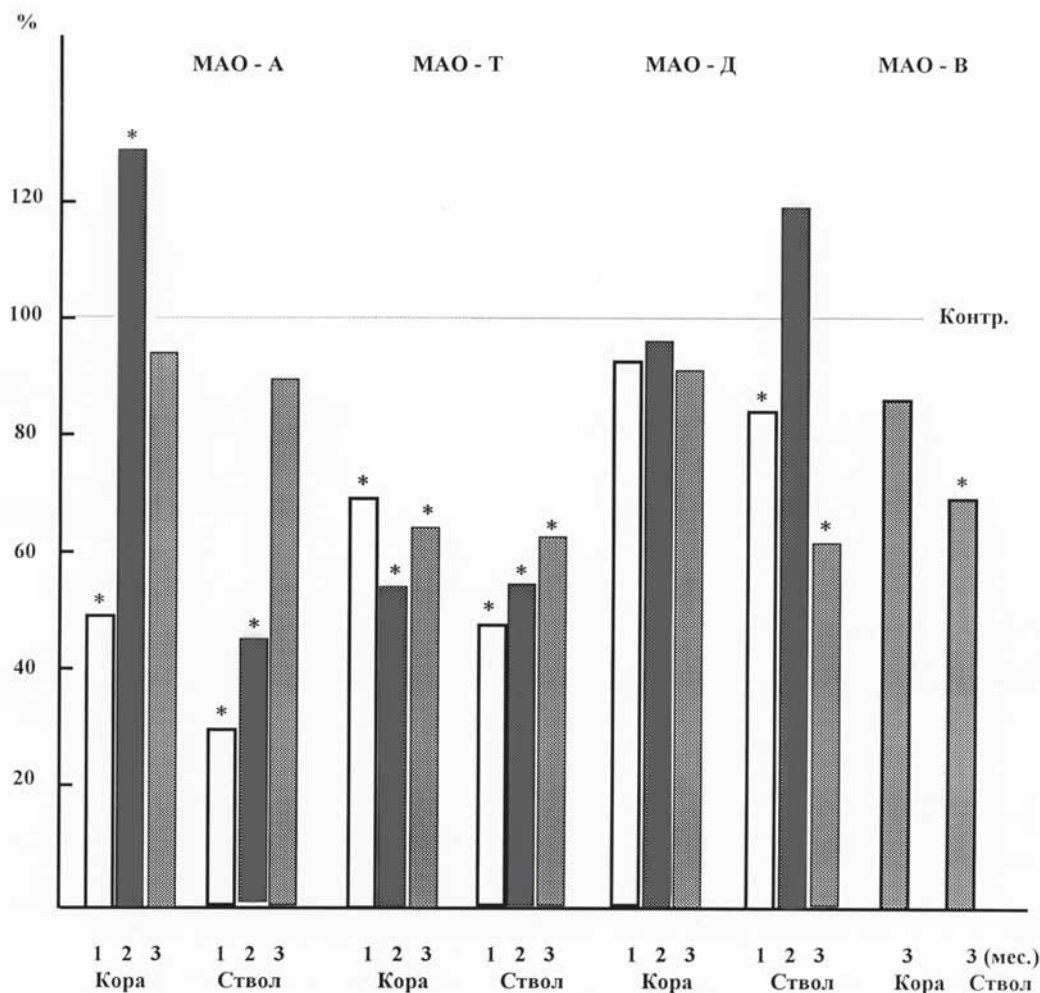


Рис. 2. Динамика постнатального развития активности разных форм МАО в структурах мозга пренатально алкоголизированного потомства крыс (в % от контроля)

Примечания: МАО-А, МАО-Т, МАО-Д, МАО-В – различные формы моноаминоксидазы с субстратами: серотонин, тирамин, дофамин и β -фенилэтиламин, соответственно; * – достоверность различий по сравнению с контролем; контр. – контроль; мес. – возраст в месяцах.

Рис. 3. Изменения норадренергических показателей у детей с лГКС (моча, слева) и в коре мозга 60-дневного потомства алкоголизованных самок крыс (модель ГКС, справа) (в % от контрольного уровня)

Примечания: лГКС – гиперкинетический синдром, легкая форма; НА – норадреналин; ДА – дофамин; А – адреналин; ВМК – ванилилминдальная кислота; МАО-А – моноаминоксидаза, тип А.

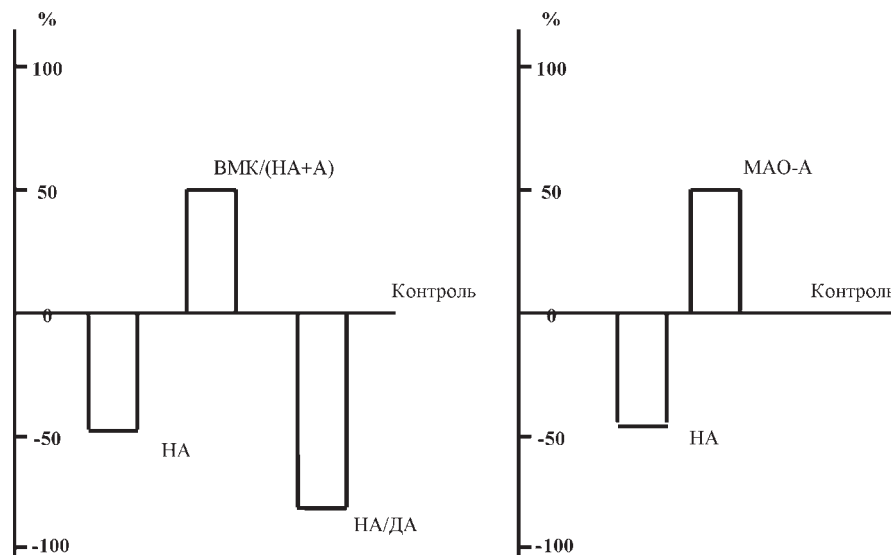
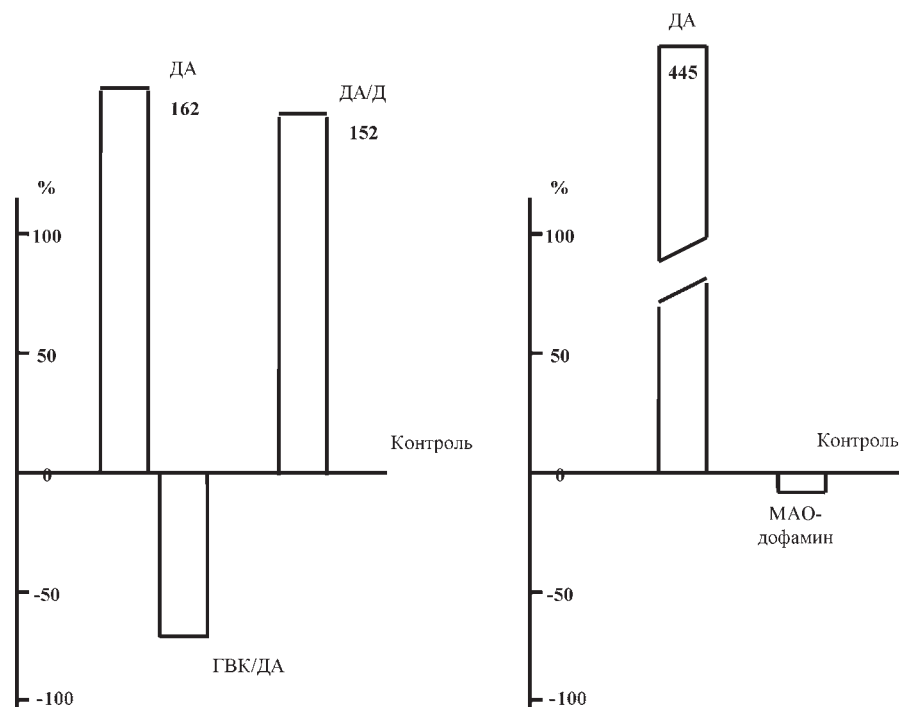


Рис. 4. Изменения дофаминергических показателей у детей с лГКС (моча, слева) и в коре мозга 60-дневного потомства алкоголизованных самок крыс (модель ГКС, справа) (в % от контрольного уровня)

Примечания: лГКС – гиперкинетический синдром, легкая форма; Д – L-дофа; ДА – дофамин; НА – норадреналин; ГВК – гомованилиновая кислота; МАО-дофамин – моноаминоксидаза с дофамином в качестве субстрата.



В определенной степени эти данные указывают, что для метаболических нарушений характерны практически те же типы нарушений развития, что и для высших нервных функций.

Дезорганизация моноаминового метаболизма в головном мозге пренатально алкоголизованного потомства (модель ГКС) не ограничивается только нарушениями активности разных форм МАО. Были выявлены также нарушения в содержании дофамина и норадреналина в синапсоммах коры и ствола мозга 30- и 60-дневного алкоголизованного потомства (23). Содержание НА в синапсоммах коры и ствола мозга 30-дневного потомства было достоверно ниже (на 45% и 46% соответственно), чем в контроле. Сниженный уровень НА в синапсоммах сохранялся и у 60-дневного потомства (рис. 3).

Противоположная картина наблюдалась в отношении содержания ДА в этих органеллах. Содержание ДА в синапсоммах коры 30-дневного алкоголизованного потомства было повышено в 2,5 раза, а у 60-дневного потомства – в 4,5 раза по сравнению с контролем (рис. 4). Практически тот же уровень ДА был отмечен в синапсоммах ствола мозга.

Необходимо отметить, что дезорганизация метаболизма в нашей экспериментальной модели ГКС не ограничивалась только нарушением обмена моноаминов. У пренатально алкоголизованного потомства крыс было выявлено нарушение энергетического обмена в различных структурах мозга (23), состояния антиоксидантной защиты (19) и торможение синтеза белков (13). Таким образом,

можно полагать, что различные комбинации нарушенных параметров, возникающих в процессе развития в различных структурах мозга, могут проявлять себя при разных психических заболеваниях детского и подросткового возраста.

Мы также попытались ответить на вопрос, имеется ли какая-либо взаимосвязь между периферическими параметрами, косвенно отражающими нарушения обмена моноаминов у детей с ГКС и изменениями обмена моноаминов в мозге экспериментальной модели?

На рис. 3 и 4 мы представили данные о состоянии норадренергической и дофаминергической систем у детей с ГКС и в головном мозге 60-дневного потомства алкоголизированных крыс (23, и значения из табл. 1 и рис. 1). Можно видеть, что как у детей с ГКС, так и в головном мозге экспериментальных моделей имеются признаки активации дофаминергической системы (повышение синтеза дофамина и тенденции к снижению активности дегидроксилирования катехоламина) и гиподинамии норадренергической системы (снижение уровня норадреналина и активация дегидроксилирования катехоламина).

Эти результаты в сочетании с результатами нейрофизиологических и поведенческих экспериментов дают основание полагать, что потомство алкоголизированных самок крыс может служить моделью гиперкинетического синдрома для изучения патофизиологических процессов и патогенетических механизмов этого заболевания. Кроме того, мы считаем, что различные метаболические параметры, определяемые в биологических жидкостях человека, в определенной степени отражают патологические процессы, имеющие место в головном мозге детей с ГКС.

Биологические предпосылки трансформации детской формы гиперкинетического синдрома во взрослую форму ГКС

Исследование патогенеза гиперкинетического синдрома закономерно подвело нас к вопросу – почему у значительной части детей, до 30% (55), происходит трансформация детской формы ГКС во взрослую форму заболевания? Каковы биологические, патофизиологические предпосылки этой трансформации?

Мы считаем, что некоторые результаты наших исследований на экспериментальной модели ГКС могут в определенной мере пролить свет на эту проблему. Для этого мы решили исследовать наиболее специфичные для центральной нервной системы параметры, характеризующие состояние синаптических процессов. С этой целью нами было исследовано состояние постсинаптических серотонинергических рецепторов синаптических мембран и активность фосфорилирования белков синаптических мембран у потомства алкоголизированных самок крыс на разных сроках их постнатального развития в различных отделах

мозга (20). Состояние серотонинергических рецепторов определялось при помощи меченого ^3H -серотонина, а активность фосфорилирования – при помощи меченой γ -АТФ.

Было установлено, что пренатальная алкоголизация вызывала изменения изученных синаптических показателей в разных отделах мозга потомства крыс только на поздних стадиях их постнатального развития. На рис. 5 видно, что в гиппокампе нарушение связывания меченого серотонина происходило только на 60-й и 90-й постнатальные дни на 27% и 36% соответственно ($p < 0,05$), тогда как в коре больших полушарий – только на 90-й постнатальный день на 62% ($p < 0,01$) по сравнению с контрольными животными. У экспериментального потомства крыс нарушение активности процессов фосфорилирования выявлялось только на 90-й постнатальный день. Активность этого процесса была заторможена в коре больших полушарий и гиппокампе на 65% и 54% соответственно ($p < 0,01$) по сравнению с контролем. Мы считаем, что отсроченное проявление нейробиохимических нарушений у потомства алкоголизированных самок крыс (модель ГКС) связано, вероятно, с тем, что центральная нервная система не может справиться с теми требованиями, которые предъявляются ей в этот период развития.

Анализ наших данных дает основание высказать гипотезу (18), что у детей с гиперкинетическим синдромом/синдромом дефицита внимания с гиперактивностью имеется ряд «замаскированных» или «молчащих» нейробиохимических и нейрофизиологических нарушений, которые проявляют себя только на более поздних этапах развития. Эти нарушения временно скомпенсированы различными адаптивными механизмами центральной нервной системы. Подростково-юношеский и ранний взрослый период развития являются критическими периодами в жизни индивидуума. В эти периоды жизни адаптационным и компенсаторным системам центральной нервной системы предъявляются значительные требования – эндогенные, средовые и социальные. Когда эти требования превышают определенный предел или порог, то происходит слом компенсаторных механизмов. Если эти требования или факторы воздействуют на головной мозг, находящийся в состоянии метаболической дезорганизации и нарушенного развития, что мы имеем у детей с ГКС/СДВГ, то все это способствует возникновению качественно новых симптомов ГКС/СДВГ – антисоциального поведения, психопатии и злоупотребления психоактивными веществами и алкоголем. Мы полагаем, что те синаптические нарушения, которые были обнаружены нами на модели ГКС только на 90-й день жизни потомства (молодые взрослые животные), могут служить базисом, на котором развиваются патофизиологические процессы, способствующие трансформации детской формы ГКС/СДВГ во взрослую форму заболевания.

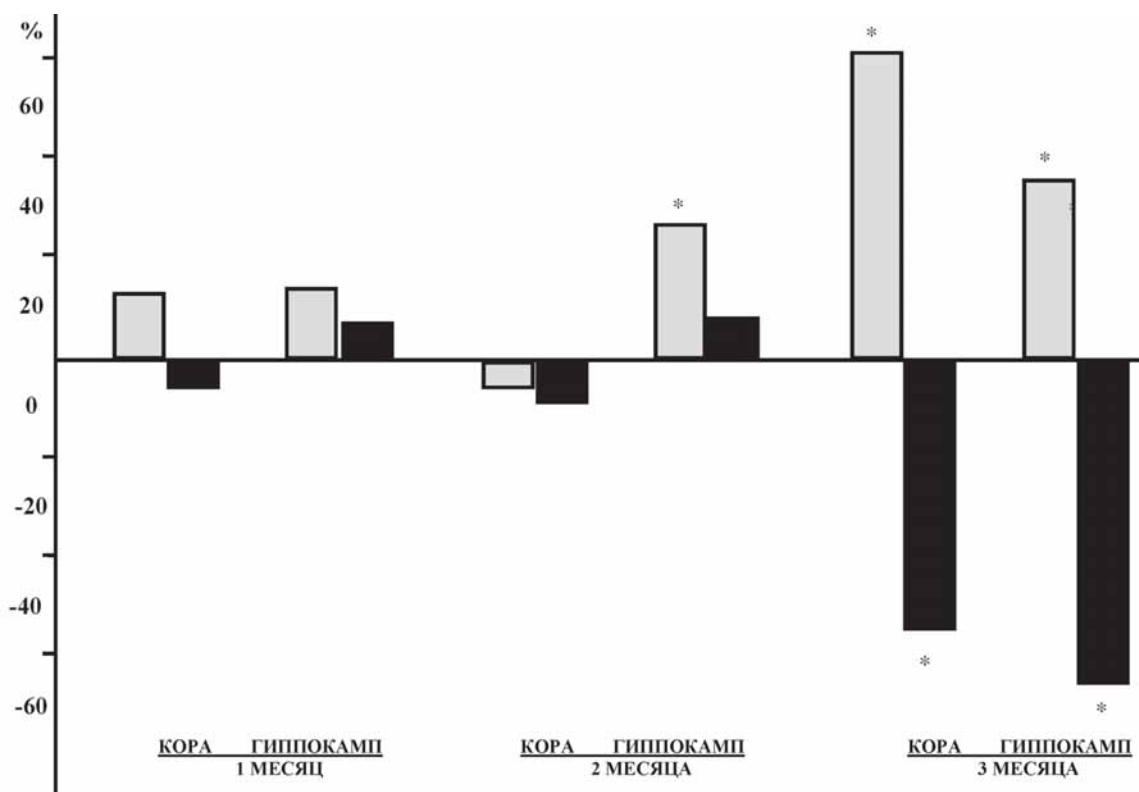


Рис. 5. Особенности связывания серотонина и фосфорилирования белков в синаптических мембранах мозга потомства алкоголизованных крыс (% от контроля)

Примечание: связывание серотонина – серый цвет; фосфорилирование белков – черный цвет.

Заключение

На основании материалов, которые были обсуждены в настоящей работе, мы пришли к следующим выводам:

- Наши исследования подтвердили данные литературы, что дофаминергическая и норадренергическая системы играют важную роль в патогенетических механизмах гиперкинетического синдрома.

- Исследование выявило принципиальные различия в обмене моноаминов между тяжелой и легкой формами ГКС.

- Установлена вовлеченность серотонинергической системы в патофизиологические механизмы ГКС, что стало очевидным после терапии психостимулятором сиднокарбом.

- Нами выдвинута кинурениновая гипотеза патогенеза ГКС. В соответствии с этой гипотезой ГКС характеризуется торможением кинуренинового

пути обмена триптофана, клиническое улучшение у больных ГКС сопровождается активацией кинуренинового пути и снижением серотонинергической активности.

- Пренатально алкоголизованный потомство крыс может служить моделью ГКС для изучения патофизиологических процессов и патогенетических механизмов этого заболевания.

- Показано, что различные метаболические параметры, определяемые в биологических жидкостях человека, отражают в определенной степени нарушенные процессы, происходящие в головном мозге.

Результаты наших клинко-биохимических и экспериментальных исследований показали, что гиперкинетический синдром развивается на фоне дезорганизации и дисрегуляции метаболических процессов и выраженного нарушения процессов постнатального развития обмена моноаминов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альтшулер Р.А., Машковский М.Д., Рошина Л.Ф. Сиднокарб – новый стимулятор центральной нервной системы // Фармакология и токсикология. – 1973. – Т. 1. – С. 8–22.
2. Брызгунов И.П., Касатикова Е.В. Дефицит внимания с гиперактивностью у детей. – М.: Медпрактика-М, 2002.
3. Волошина О.Н., Москвитина Т.А. Метод определения активности моноаминоксидазы тромбоцитов // Лаб. Дело. – 1985. – № 5. – С. 56–65.
4. Горкин В.З. (Gorkin V.Z.) Studies on the nature and specific inhibition of monoamine oxidases // Neuropharmacology '85 / K.Keleman, K.Magyar, ES.Visi (Eds.). – Akademiai Kiado: Budapest, 1985. – P. 9–14.

5. Ковалев В.В. Психический дизонтогенез как клинко-патогенетическая проблема психиатрии детского возраста // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. – 1981. – Т. 81. – С. 1505–1509.
6. Ковалев В.В. (Kovalev V.V.) Borderline states of intellectual deficiency in children // Proceedings of the Third Congress of the International Association of the Scientific Study of Mental Deficiency / D.A.A.Primrose (Ed.). – Warsaw: Polish Medical Publishers, 1975. – P. 103–108.
7. Ковалев В., Красов В., Мендес Г., Узбеков М. (Kovalev V., Krasov V., Mendes G., Uzbekov M.) Hyperactivity syndrome in children: clinical-dynamic and pathogenetic aspects // Psychiatry today. Accomplishments and Promises. VIII World Congress of Psychiatry

(Athens). Abstracts. – International Congress Series 899 / C.N.Stefanis, C.R.Soldatos, A.D.Ravavilas (Eds.). – Amsterdam: Excerpta Medica, 1989. – P. 367.

8. Коломеец Н.С., Узбеков М.Г. Нарушение активности моноаминоксидазы головного мозга крыс при антенатальной алкоголизации и ее коррекция восстановленным глутатионом // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. – 1991. – Т. 91. – С. 67–70.

9. Красов В.А. Лечение сиднокарбом детей младшего школьного возраста с гипердинамическим синдромом // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. – 1988. – Т. 88. – С. 97–101.

10. Кругликов Р.И., Майзелис М.Я. Алкоголизм и наследственность. – М.: Наука, 1987.

11. Лапин И.П. Стресс – тревога – депрессия – алкоголизм – эпилепсия. (Нейрокинурининовые механизмы и новые подходы к лечению). – СПб.: ДИАН, 2004.

12. Лапин И.П., Мирзаев С., Прахье И.Б., Рыжков И.В. Защита кинуренинами вызываемых этанолом нарушений норкового рефлекса у мышей и крыс // Журн. высш. нервн. деят. им. Павлова. – 1991. – Т. 41. – С. 551–557.

13. Майзелис М.Я., Заблудовский А.Л., Шихов С.Н. (Maizelis M.J., Zabudovsky A.L., Shikhov S.N.) Higher nervous activity and protein metabolism disorders in brain structures of rats prenatally exposed to ethanol // *Alcoholism & Heredity* / I.P.Anokhina, N.N.Ivanets (Eds.). – Moscow, 1987. – P. 104–107.

14. Руденко Г.М., Альтшулер Р.А. (Rudenko G.M., Altschuler R.A.) Peculiarities of clinical activity and pharmacokinetics of Sydnocarb (sydnocarb) an original psychostimulant // *Agressologie*. – 1979. – Vol. 20. – P. 265–270.

15. Старшов П.Д. О флуориметрическом определении тиамина, рибофлавина, 4-пиридоксальной кислоты и N1-метилникотинамида в моче // Лаб. Дело. – 1962. – № 6. – С. 37–42.

16. Трошин В.М., Радаев А.М., Халецкая О.В., Радаева Г.М. Клинические варианты минимальной мозговой дисфункции у детей дошкольного возраста // 1994. – № 2. – С. 72–75.

17. Турова Н.Ф., Мисионжик Э.Ю., Ермолина Л.А., Азявич А.В., Красов В.А. Экскреция моноаминов, их предшественников и метаболитов при гиперкинетическом синдроме у детей с пограничной интеллектуальной недостаточностью // Вопросы мед. химии. – 1988. – Т. 34. – С. 47–50.

18. Узбеков М.Г. (Uzbekov M.G.) The hyperkinetic syndrome as a manifestation of a developmental disturbance of brain monoaminergic systems // *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (AD/HD) and the Hyperkinetic Syndrome (HKS): Current Ideas and Ways Forward* / R.D.Oades (Ed.). – New York: Nova Science Publishers, 2006. – P. 143–176.

19. Узбеков М.Г., Карпачевская И.К. Активность Zn, Cu-содержащей супероксиддисмутазы в тканях мозга антенатально алкоголизированного потомства крыс // Бюлл. exper. биол. мед. – 1991. – Т. CXI. – С. 354–355.

20. Узбеков М.Г., Заблудовский А.Л. (Uzbekov M.G., Zabudovsky A.L.) Serotonergic receptors and synaptic plasma membrane phosphorylation in the brain of rat offspring under prenatal alcohol exposure // *The 8th Int. Catecholamine Symposium*, Asilomar, California. – 1996. – P. 205.

21. Узбеков М.Г., Мисионжик Э.Ю. (Uzbekov M.G., Misionzhnik E.Y. Changes in urinary monoamine excretion in hyperkinetic children // *Hum. Psychopharmacol.* – 2003. – Vol. 18. – P. 493–497.

22. Узбеков М.Г., Мисионжик Э.Ю., Маринчева Г.С., Красов В.А. Вопросы обмена биогенных моноаминов у детей с гиперкинетическим синдромом // Российский психиатрический журнал. – 1998. – № 6. – С. 39–43.

23. Узбеков М.Г., Мошанская М.А. Нейрохимические нарушения в головном мозге потомства при антенатальной алкоголизации и подходы к их коррекции // Успехи соврем. биологии. – 1990. – Т. 109. – С. 238–251.

24. Узбеков М.Г., Мошанская М.А., Вихерт П. (Uzbekov M.G., Moschanskaya M.A., Wiechert P. Monoamine metabolism and antenatal pathology in the brain development of rat offspring // *Signal Molecules and Behaviour* / W.Winlow, O.S.Vinogradova, D.A.Sakharov (Eds.). – Manchester: Manchester University Press, 1991. – P. 259–262.

25. Узбеков М.Г., Мошанская М.А., Мисионжик Э.Ю. Возможен ли клинико-биохимический подход к оценке интегративной деятельности мозга? // Интегративная деятельность мозга / Под ред. О.С.Адрианова. – М.: Институт мозга АМН СССР, 1988. – С. 110–112.

26. Afanas'ev I.I., Anderzhanova A., Kudrin V.S., Rayevsky K.S. Effects of amphetamine and sydnocarb on dopamine release and free radical generation in rat striatum // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2001. – Vol. 69. – P. 653–658.

27. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.). – Washington: APA, 1994.

28. Anderzhanova E.A., Rayevsky K.S., Saransaari P. et al. Effects

of sydnocarb and d-amphetamine on the extracellular levels of amino acids in the rat caudate-putamen // *Eur. J. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 428. – P. 87–95.

29. Askenazy F., Caci H., Myquel M. et al. Relationship between impulsivity and platelet serotonin content in adolescents // *Psychiatry Res.* – 2000. – Vol. 94. – P. 19–28.

30. Aston-Jones G.S., Rajkowski J., Kubiak P. Conditioned responses of monkey locus coeruleus neurons anticipate acquisition of discriminative behavior in a vigilance task // *Neuroscience*. – 1997. – Vol. 80. – P. 697–715.

31. Barkley R.A. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD // *Psychol. Bull.* – 1997. – Vol. 121. – P. 65–94.

32. Berridge C.W., Waterhouse B.D. The locus coeruleus – noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes // *Brain Research Reviews*. – 2003. – Vol. 42. – P. 33–84.

33. Blank R., Remschmidt H. Hyperkinetic syndrome: The role of allergy among psychological and neurological factors // *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*. – 1994. – Vol. 3. – P. 220–228.

34. Bond N., di Giusto E. Effects of prenatal alcohol consumption on open-field behaviour and alcohol preference in rats // *Psychopharmacol.* – 1976. – Vol. 46. – P. 163–165.

35. Campbell M., Spencer E.K. Psychopharmacology in children and adolescent psychiatry: A review of the past five years // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. – 1988. – Vol. 27. – P. 269–279.

36. Cantwell D.P. Psychiatric illness in the families of hyperactive children // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1972. – Vol. 27. – P. 414–417.

37. Castellanos F.X., Rapoport J.L. Etiology of attention deficit hyperactivity disorder // *Child Adolesc. Psychiat. Clin. N. Am.* – 1992. – Vol. 1. – P. 373–384.

38. Coghill D. Evidence-based psychopharmacology for children and adolescents // *Current Opinions in Psychiatry*. – 2002. – Vol. 15. – P. 361–368.

39. Curran S., Taylor E.A. Attention-deficit-hyperactivity disorder: biological causes and treatments // *Current Opinions in Psychiatry*. – 2000. – Vol. 13. – P. 397–402.

40. Curzon G. Tryptophan pyrrolase – a biochemical factor in depressive illness // *Br. J. Psychiatry*. – 1969. – Vol. 115. – P. 1367–1374.

41. Elia J., Ambrosini P.J., Rapoport J.L. Treatment of attention-deficit-hyperactivity disorder // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 780–788.

42. Erdo S.L., Kiss B., Rosdy B. Inhibition of dopamine uptake by a new psychostimulant mesocarb (Sydnocarb) // *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* – 1981. – Vol. 33. – P. 141–147.

43. Faraone S.V., Biederman J., Weiffenbach B. et al. Dopamine D4 gene 7-repeat allele and attention deficit hyperactivity disorder // *Am. J. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156. – P. 768–770.

44. Gainetdinov R.R., Sotnikova T.D., Grekhova T.V., Rayevsky K.S. Effects of psychostimulant drug sydnocarb on rat brain dopaminergic transmission in vivo // *Eur. J. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 340. – P. 53–58.

45. Gainetdinov R.R., Wetsel W.C., Jones S.R. et al. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity // *Science*. – 1999. – Vol. 283. – P. 397–401.

46. Hoff J.W., Perlzweig W.A. The fluorescent condensation of product of N¹-methylnicotinamide and acetone // *J. Biol. Chem.* – 1947. – Vol. 167. – P. 157–167.

47. Hong H.J., Shin D.W., Lee E.H. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal activity in boys with attention deficit hyperactivity disorder // *Yonsei Med. J.* – 2003. – Vol. 44. – P. 608–614.

48. Jensen P.S., Arnold L.E., Richters J.T. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 56. – P. 1073–1086.

49. Jones S.R., Gainetdinov R.R., Wightman R.M., Caron M.G. Mechanisms of amphetamine action revealed in mice lacking the dopamine transporter // *J. Neurosci.* – 1998. – Vol. 18. – P. 1979–1986.

50. Kariyawasam S.H., Zaw F., Handley S.L. Reduced salivary cortisol in children with comorbid attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2002. – Vol. 23. – P. 45–48.

51. Maas J.W., Leckman J.F. Relationship between central nervous system noradrenergic function and plasma urinary MHPG // *MHPG: Basic mechanisms in psychopharmacology* / J.W.Maas (Ed.). – New York: Academic Press, 1983. – P. 33–44.

52. McEwen C.M., Cohen J.D. An amine oxidase in normal human serum // *J. Lab. Clin. Medicine*. – 1963. – Vol. 62. – P. 766–776.

53. Morrison J.R., Stewart M.A. A family study of the hyperactive child syndrome // *Biol. Psychiatry*. – 1971. – Vol. 3. – P. 189–195.

54. Oades R.D. Differential measures of “sustained attention” in children with attention-deficit/hyperactivity or tic disorders: relations to

monoamine metabolism // *Psychiatry Res.* – 2000. – Vol. 93. – P. 165–178.

55. Oades R.D. The role of norepinephrine and serotonin in ADHD // *Attention Deficit Hyperactivity Disorder: From Genes to Animal Models to Patients* / D.Gozal, D.L.Molfese (Eds.). – Totowa, New Jersey: Humana Press, 2005. – (in press).

56. Oades R.D., Sadile A.G., Sagvolden T. et al. The control of responsiveness in ADHD by catecholamines: evidence for dopaminergic, noradrenergic, and interactive roles // *Developmental Science.* – 2005. – Vol. 8. – P. 122–131.

57. Pycock C. Other neurotransmitters in Parkinson's disease // *Neurotransmitter Systems and their Clinical Disorders* / N.J.Legg (Ed.). – New York: Academic Press, 1978. – P. 102–117.

58. Rubia K., Smith A. Attention deficit-hyperactivity disorder: current findings and treatment // *Current Opinion in Psychiatry.* – 2001. – Vol. 14. – P. 309–316.

59. Sagvolden T., Archer T. (Eds). *Attention Deficit Disorders. Clinical and Basic Research.* – Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.

60. Salamone J.D., Zigmond M.J., Stucker E.M. Characterization of the impaired feeding behavior in rats given haloperidol or dopamine depleting brain lesion // *Neuroscience.* – 1990. – Vol. 39. – P. 17–24.

61. Salle J., Laborit H. Action du L-tryptophane, de la D, L-kynurenine administres separement et en association sur quelques epreuves interessant le systeme nerveux central // *Agressologie.* – 1972. – Vol. 13. – P. 253–256.

62. Sandberg S. Hyperkinetic or attention deficit disorder // *Br. J. Psychiatry.* – 1996. – Vol. 169. – P. 10–17.

63. Shaywitz S.E., Cohen D.J., Shaywitz B.A. The biochemical basis of minimal brain dysfunction // *J. Pediat.* – 1978. – Vol. 92. – P. 179–187.

64. Shekim W.O., Javadi J., Dans J.M., Bylund D.B.M. Urinary MHPG and HVA excretion in boys with attention deficit disorder and

hyperactivity treated with d-amphetamine // *Biol. Psychiatry.* – 1983. – Vol. 18. – P. 707–714.

65. Sokol M.S., Campbell M., Goldstein M., Kriechman A.M. Attention deficit disorder with hyperactivity and the dopamine hypothesis: case presentations with theoretical background // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* – 1987. – Vol. 26. – P. 428–433.

66. Thapar A., Holmes J., Poulton K., Harrington R. Genetic basis of attention deficit and hyperactivity // *Br. J. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 174. – P. 105–111.

67. Viggiano D., Vallone D., Sadile A. Dysfunctions in dopamine systems and ADHD: evidence from animals and modeling // *Neural. Plast.* – 2004. – Vol. 11. – P. 97–114.

68. Volkov N.D., Swanson J.M. Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD // *Am. J. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 160. – P. 1909–1918.

69. World Health Organization. *The Tenth Revision of the International Classification of Diseases and Related Health Problems.* – WHO: Geneva, 1992.

70. Zametkin A.J., Karoum F., Linnoila M. et al. Stimulants, urinary catecholamines, and indoleamines in hyperactivity. A comparison of methylphenidate and dextroamphetamine // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1985. – Vol. 42. – P. 251–255.

71. Zametkin A.J., Rapoport J.L. Neurobiology of attention deficit disorder with hyperactivity: Where have we come in 50 years? // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* – 1987. – Vol. 26. – P. 676–686.

72. Zametkin A.J., Rapoport J.L. Noradrenergic hypothesis of attention deficit disorder with hyperactivity: a critical review // *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress* / H.Y.Meltzer (Ed.). – New York: Raven, 1987. – P. 837–842.

73. Zametkin A.J., Ernst M. Problems in the management of attention-deficit-hyperactivity disorder // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 40–46.

THE HYPERKINETIC SYNDROME AS A MANIFESTATION OF DISTURBANCES IN THE BRAIN MONOAMINERGIC SYSTEMS DEVELOPMENT

M. G. Uzbekov

The pathogenetic mechanisms of hyperkinetic syndrome (HKS) or attention deficit hyperactivity disorder are not clear and needed further investigation. The aim of this paper is to discuss some aspects of monoamine involvement in pathogenetic mechanisms of HKS. Special attention is paid to a potential ontogenetic disturbance as a basis of HKS development. We want to find certain features of monoamine metabolism with special regard to different degree of severity (i.e. mild HKS and severe HKS). The levels of L-dopa, dopamine, noradrenaline, adrenaline, homovanillic, vanillylmandelic and 5-hydroxyindoleacetic acids and N-methylnicotinamide were measured in daily urine of HKS children (7–11 years old). Principle differences were found in monoamine metabolism between the two forms of HKS. It was found that HKS is accompanied by activation of dopaminergic and inhibition of noradrenergic systems. Children with mild HKS form were treated with psychostimulant Sydnocarb. After 3 weeks of sydnocarb therapy

children showed improvements in their clinical condition along with decreased excretion of homovanillic, vanillylmandelic and 5-hydroxyindoleacetic acids but increased excretion of N-methylnicotinamide (the end product of kynurenine pathway of tryptophan metabolism). The improvement of clinical condition of HKS children under psychostimulant treatment coincided with the decrease in both dopaminergic and noradrenergic activities. Clinical improvement of HKS children was accompanied by the significant increase of N-methylnicotinamide excretion and decrease of 5-hydroxyindoleacetic acid excretion. On the basis of our data and their underlying assumptions we propose the hypothesis that the kynurenine system plays significant role in pathogenesis of HKS. We have shown that in some instances, rats prenatally exposed to alcohol can serve as a model of HKS for the investigation of pathophysiological processes and pathogenetic mechanisms of this disorder.