

Филиппова Н.В., Кормилицина А.С.

**Мозговой нейротрофический фактор как биомаркер расстройств аутистического спектра***ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии***Резюме**

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) - нейротрофин, имеющий основополагающее значение для развития и функционирования мозга. Возможная патогенетическая роль BDNF при расстройствах аутистического спектра широко изучается исследователями всего мира в течение последних десятилетий. Тем не менее, до настоящего времени дискутируется вопрос о том, являются ли наблюдающиеся изменения в системе нейротрофических факторов отражением первичных патогенетических механизмов либо носят вторичный характер по отношению к нарушению корковых функций при аутистических расстройствах.

**Ключевые слова:** расстройства аутистического спектра, нейротрофины, мозговой нейротрофический фактор

Расстройства аутистического спектра (РАС) являются нарушениями развития и расстройством функций, связанных с созреванием ЦНС. Этот общий термин включает такие состояния, как аутизм, детское дезинтегративное расстройство, синдром Аспергера и синдром Ретта. РАС характеризуются варьирующим сочетанием нарушения способности к социально-коммуникативному взаимодействию с ограниченным стереотипным повторяющимся набором интересов и видов деятельности [1, 3]. В МКБ-10 [2] эти нарушения в настоящее время отнесены к всеобъемлющим нарушениям развития в рамках более широкой категории психических и поведенческих нарушений.

За последние 20 лет общественный и научный интерес к РАС переместился из «узкой» проблемы детской психиатрии в одну из центральных областей клинко-биологических исследований в мире. Установленные причины аутистических расстройств могут быть самыми различными: от эндогенно-наследственных до экзогенно-органических, психогенных и даже экологических [4, 5, 6, 7]. И большинство ученых склоняются к тому, что РАС являются результатом общемозговых (нейробиологических) нарушений.

Во всем мире в последние годы интенсивно разрабатывается мультидисциплинарное клинко-биологическое направление в диагностике, дифференциации и терапии аутистических расстройств. Выделены инновационные биомаркеры («био-автографы») РАС.

Нейротрофические факторы (НТФ) и их рецепторы представляют одну из групп этиопатогенетических факторов при РАС. Они играют решающую роль в процессе развития нервной системы, регулируя многие функциональные и структурные аспекты центральной нервной системы (ЦНС), в том числе дифференциацию, выживание нейронов, синаптогенез, синаптическую пластичность, аксональный и дендритный рост [20]. Некоторые исследования показывают, что патология нейротрофических факторов может лежать в основе патофизиологических нарушений при таких расстройствах, как шизофрения и депрессия [11, 13, 19]. В последние годы исследователи обратили внимание на потенциальный вклад нейротрофических факторов в этиопатогенез аутистических расстройств. Интересен тот факт, что некоторые исследования, демонстрирующие повышение уровня БДНФ, а также нейротрофических факторов 4 и 5 (НТФ 4 и НТФ 5) и низкий уровень НТФ 3 в сыворотке крови у больных аутизмом, указывают, что соответствующие гены могут вносить вклад в развитие аутистических проявлений [10, 15, 17].

Тем не менее, до сих пор неясно, являются ли наблюдающиеся изменения в системе нейротрофических факторов отражением первичных патогенетических механизмов либо носят вторичный характер по отношению к нарушению корковых функций при РАС. Проводимые в последнее время генетические исследования также демонстрируют свидетельства участия нейротрофических факторов в этиопатогенезе аутистических расстройств: связь с мозговым нейротрофическим фактором (БДНФ) сообщается в двух независимых исследованиях; кроме того, довольно распространенный вариант мутации гена рецептора 1 типа нейротрофической тирозинкиназы (НТРК 1) также взаимосвязан с аутистическими чертами [8, 9, 18]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что выживаемость, дифференцировка и рост нейронов может лежать в основе этиопатогенеза аутизма.

По данным исследований последних лет, в мозге людей, страдающих расстройствами аутистического спектра, обнаруживается более высокий по сравнению с нормой уровень предшественника БДНФ [12], что свидетельствует о механизме измененного развития мозга при аутизме. У мышей, на которых проводилось моделирование синдрома Ретта, одного из расстройств аутистического спектра, был отмечен более низкий, чем в норме, уровень БДНФ. Исследования также показали повышение концентрации антител против БДНФ в крови людей при аутистических расстройствах [16], однако содержание мРНК, кодирующей белок БДНФ, у страдающих аутизмом людей существенно не отличается от аналогичных показателей психически здоровых лиц.

При РАС обнаруживается также большее содержание нерасщепленной формы предшественника БДНФ – 32 килодальтона (кДа) по сравнению с 14 кДа в группе контроля. Белок - предшественник мозгового нейротрофического фактора имеет противоположный БДНФ эффекты: вместо стимулирования роста он демпфирует образование дендритных шипиков, прием нейрональных сигналов и может вызвать гибель нервной клетки [14]. Кроме того, предшественник БДНФ также способствует процессу, называемому долгосрочной депрессией, которая представляет собой период после возбуждения нейронов, прежде чем они готовы принять сигнал снова.

Таким образом, изменения в балансе предшественников и зрелых форм BDNF может лежать в основе некоторых биологических изменений в мозге людей с расстройствами аутистического спектра.

**Литература**

1. Башина В.М., Симашкова Н.В. Аутизм в детстве. // В.М. Башина. Лечение и реабилитация. - М.: Медицина, 1999. - С. 171-206.
2. МКБ-10. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике / под ред. Ю.Л. Нуллера и С.Ю. Циркина. - СПб.: Оверлейд, 1994. - 303 с.

3. Тиганов А.С., Башина В.М. Современные подходы к пониманию аутизма в детстве. // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. - 2005. - Т. 105. - № 8. - С. 4-13.
4. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б. Нейрохимические аспекты этиопатогенеза расстройств аутистического спектра. // Сибирский медицинский журнал. - 2013. - №8. - С. 11 – 15.
5. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б. Мозговой нейротрофический фактор: патогенетическая связь с расстройствами аутистического спектра. // Психиатрия и психофармакотерапия. - №1. – Т. 16. – 2014. – С. 62 – 66.
6. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б. Генетические факторы в этиопатогенезе расстройств аутистического спектра. // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Т.24. – Вып.1. – С. 96-100.
7. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б., Деева М.А. Ртутьсодержащие препараты в этиопатогенезе расстройств аутистического спектра. // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. - 2014. - №4. - С. 10-17.
8. Chakrabarti B., Dudbridge F., Kent L., Wheelwright S., Hill-Cawthorne G., Allison C., et al. Genes related to sex steroids, neural growth, and social-emotional behavior are associated with autistic traits, empathy, and Asperger syndrome. // Autism. Res. - 2009. - 2:157 – P. 177.
9. Cheng L., Ge Q., Xiao P., Sun B., Ke X., Bai Y., Lu Z. Association study between BDNF gene polymorphisms and autism by three-dimensional gel-based microarray. // Int. J. Mol. Sci. - 2009. - 10:2487 – P. 2500.
10. Connolly A.M., Chez M., Streif E.M., Keeling R.M., Golumbek P.T., Kwon J.M., et al. Brain-derived neurotrophic factor and autoantibodies to neural antigens in sera of children with autistic spectrum disorders, Landau-Kleffner syndrome, and epilepsy. // Biol. Psychiatry. - 2006. - 59:354 – P. 363.
11. Durany N., Thome J. Neurotrophic factors and the pathophysiology of schizophrenic psychoses. // Eur. Psychiatry. - 2004. - 19: 326 – P. 337.
12. Garcia K.L., Yu G., Nicolini C., Michalski B., Garzon D.J., Chiu V.S., Tongiorgi E., Szatmari P., Fahnstock M. Altered balance of proteolytic isoforms of pro-brain-derived neurotrophic factor in autism. // J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 2012. - 71 (4). – P. 289-97.
13. Hashimoto T., Bergen S.E., Nguyen Q.L., Xu B., Monteggia L.M., Pierri J.N., et al. Relationship of brain-derived neurotrophic factor and its receptor TrkB to altered inhibitory prefrontal circuitry in schizophrenia. // J. Neurosci. - 2005. - 25: 372 – P. 383.
14. Koshimizu H., Kiyosue K., Hara T., Hazama S., Suzuki S., Uegaki K., Nagappan G., Zaitsev E., Hirokawa T., Tatsu Y., Ogura A., Lu B., Kojima M. Multiple functions of precursor BDNF to CNS neurons: negative regulation of neurite growth, spine formation and cell survival. // Mol. Brain. – 2009. – 13. - 2:27.
15. Miyazaki K., Narita N., Sakuta R., Miyahara T., Naruse H., Okado N., et al. Serum neurotrophin concentrations in autism and mental retardation: a pilot study. // Brain. Dev. - 2004. - 26:292 – P. 295.
16. Nelson K.B., Grether J.K., Croen L.A., Dambrosia J.M., Dickens B.F., Jelliffe L.L., Hansen R.L., Phillips T.M. Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. // Ann. Neurol. -2001. - 49 (5). – P. 597-606.
17. Nelson P.G., Kuddo T., Song E.Y., Dambrosia J.M., Kohler S., Satyanarayana G., et al. Selected neurotrophins, neuropeptides, and cytokines: developmental trajectory and concentrations in neonatal blood of children with autism or Down syndrome. // Int. J. Dev. Neurosci. - 2006. - 24:73 – P. 80.
18. Nishimura K., Nakamura K., Anitha A., Yamada K., Tsujii M., Iwayama Y., et al. Genetic analyses of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene in autism. // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 2007. - 356:200 – P. 206.
19. Otsuki K., Uchida S., Watanuki T., Wakabayashi Y., Fujimoto M., Matsubara T., et al. Altered expression of neurotrophic factors in patients with major depression. // J. Psychiatr. Res. - 2008. - 42:1145 – P. 1153.
20. Reichardt L.F. Neurotrophin-regulated signalling pathways. // Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. - 2006. - 361:1545 – P. 1564.