

Олейникова Е.Р., Филиппова Н.В.

**Мозговые нейротрофические факторы как биоавтографы расстройств аутистического спектра***ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии***Резюме**

Мозговые нейротрофические факторы (BDNF), нейротрофины, имеет основополагающее значение для развития и функционирования мозга. Исследования последних лет сообщают о возможной патогенетической роли BDNF при расстройствах аутистического спектра. Тем не менее, до сих пор остается неясным, 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, мозговые нейротрофические факторы

Расстройства аутистического спектра (РАС) - комплексные нарушения психического развития, характеризующиеся отсутствием способности к социальному взаимодействию, общению и стереотипностью поведения. По данным 2012 г. глобальная медианная распространенность расстройств аутистического спектра составила 62 случая на 10 000 человек, хотя эти данные не в полной мере отражают ситуацию в странах с низким и средним уровнем экономического развития, где изучению подобных статистических показателей не уделяется должного внимания [5].

За последние 20 лет общественный и научный интерес к расстройствам аутистического спектра переместился из «узкой» проблемы детской психиатрии в одну из центральных областей клинико-биологических исследований в мире. Установленные причины аутистических расстройств могут быть самыми различными: от эндогенно-наследственных до экзогенно-органических, психогенных и даже экологических. И большинство ученых склоняются к тому, что РАС являются результатом общемозговых (нейробиологических) нарушений [1 - 4, 6].

Во всем мире в последние годы интенсивно разрабатывается мультидисциплинарное клинико-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. НТФ 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 [19]. Некоторые исследования показывают, что патология нейротрофических факторов может лежать в основе патофизиологических нарушений при таких расстройствах, как шизофрения и депрессия [10; 12; 18]. 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 [9; 14; 16].

Тем не менее, до сих пор остается неясным, 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 [7; 8; 17]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что нарушение выживаемости, дифференцировки и роста 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 [11], что также свидетельствует о механизме измененного развития мозга при аутизме. У мышей, на которых проводилось моделирование клинических проявлений синдрома Ретта, одного из расстройств аутистического спектра, был отмечен более низкий, чем в норме, уровень зрелого БДНФ. Исследования также показали повышение концентрации антител к БДНФ в крови людей при аутистических расстройствах [15], однако содержание мРНК, кодирующей белок БДНФ, у страдающих аутизмом людей существенно не отличается от аналогичных показателей психически здоровых лиц.

Некоторые авторы указывают на то, что 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 [13]. 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, на основании проведенных в последние годы исследований можно предположить, что изменения в балансе предшественников и зрелых форм BDNF может лежать в основе некоторых биологических изменений в мозге людей с расстройствами аутистического спектра.

Литература

1. Филиппова, Н.В. Нейропатологические и иммунологические аспекты развития расстройств аутистического спектра / Н.В. Филиппова, Ю.Б. Барыльник // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т.3. – N 11. – С.1198-1202.
2. Филиппова, Н.В. Нейрохимические аспекты этиопатогенеза расстройств аутистического спектра / Н.В. Филиппова, Ю.Б. Барыльник // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 123. – N 8. – С.11-15.
3. Филиппова, Н.В. Генетические факторы в этиопатогенезе расстройств аутистического спектра / Н.В. Филиппова, Ю.Б. Барыльник // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Т.24. – N 1. – С.96-100.
4. Филиппова Н.В. Мозговой нейротрофический фактор: патогенетическая связь с расстройствами аутистического спектра / Н.В. Филиппова, Ю.Б. Барыльник // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2014. – Т.16. – N 1. – С.62-66.
5. Филиппова Н.В. Эпидемиология аутизма: современный взгляд на проблему / Н.В. Филиппова, Ю.Б. Барыльник // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Т.14. – N 3. – С.96-101.
6. Филиппова Н.В. Мозговой нейротрофический фактор как биомаркер расстройств аутистического спектра / Н.В. Филиппова, А.С. Кормилицина // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2015. – Т. 5. – N 12. – С.700-701.
7. Chakrabarti B. Genes related to sex steroids, neural growth, and social-emotional behavior are associated with autistic traits, empathy, and Asperger syndrome / B. Chakrabarti, F. Dudbridge, L. Kent, S. Wheelwright, G. Hill-Cawthorne, C. Allison, et al. // *Autism Res.* - 2009. - 2:157 – P. 177.
8. Cheng L. Association study between BDNF gene polymorphisms and autism by three-dimensional gel-based microarray / L. Cheng , Q. Ge, P. Xiao, B. Sun, X. Ke, Y. Bai, Z. Lu // *Int. J. Mol. Sci.* - 2009. - 10:2487 – P. 2500.
9. Connolly, A.M. Brain-derived neurotrophic factor and autoantibodies to neural antigens in sera of children with autistic spectrum disorders, Landau-Kleffner syndrome, and epilepsy / A.M. Connolly, M. Chez, E.M. Streif, R.M. Keeling, P.T. Golumbek, J.M. Kwon, et al. // *Biol. Psychiatry.* - 2006. - 59:354 – P. 363.
10. Durany, N. Neurotrophic factors and the pathophysiology of schizophrenic psychoses / N. Durany, J. Thome // *Eur. Psychiatry.* - 2004. - 19: 326 – P. 337.
11. Garcia, K.L. Altered balance of proteolytic isoforms of pro-brain-derived neurotrophic factor in autism / K.L. Garcia, G. Yu, C. Nicolini, B. Michalski, D.J. Garzon , V.S. Chiu, E. Tongiorgi, P. Szatmari, M. Fahnstock // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2012. - 71 (4). – P. 289-97.
12. Hashimoto, T. Relationship of brain-derived neurotrophic factor and its receptor TrkB to altered inhibitory prefrontal circuitry in schizophrenia / T. Hashimoto, S.E. Bergen, Q.L. Nguyen, B. Xu, L.M. Monteggia, J.N. Pierri, et al. // *J. Neurosci.* - 2005. - 25: 372 – P. 383.
13. Koshimizu, H. Multiple functions of precursor BDNF to CNS neurons: negative regulation of neurite growth, spine formation and cell survival / H. Koshimizu, K. Kiyosue, T. Hara, S. Hazama, S. Suzuki, K. Uegaki, G. Nagappan, E. Zaitsev, T. Hirokawa, Y. Tatsu, A. Ogura, D. Lu, M. Kojima // *Mol. Brain.* – 2009. – 13. - 2:27.
14. Miyazaki, K. Serum neurotrophin concentrations in autism and mental retardation: a pilot study / K. Miyazaki, N. Narita, R. Sakuta, T. Miyahara, H. Naruse, N. Okado, et al. // *Brain. Dev.* - 2004. - 26:292 – P. 295.
15. Nelson K.B. Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation / K.B. Nelson, J.K. Grether, L.A. Croen, J.M. Dambrosia, B.F. Dickens, L.L. Jelliffe, R.L. Hansen, T.M. Phillips // *Ann. Neurol.* -2001. - 49 (5). – P. 597-606.
16. Nelson, P.G. Selected neurotrophins, neuropeptides, and cytokines: developmental trajectory and concentrations in neonatal blood of children with autism or Down syndrome / P.G. Nelson, T. Kuddo, E.Y. Song, J.M. Dambrosia, S. Kohler, G. Satyanarayana, et al. // *Int. J. Dev. Neurosci.* - 2006. - 24:73 – P. 80.
17. Nishimura, K. Genetic analyses of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene in autism / K. Nishimura, K. Nakamura, A. Anitha, K. Yamada, M. Tsujii, Y. Iwayama, et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2007. - 356:200 – P. 206.
18. Otsuki, K. Altered expression of neurotrophic factors in patients with major depression / K. Otsuki, S. Uchida, T. Watanuki, Y. Wakabayashi, M. Fujimoto, T. Matsubara, et al. // *J. Psychiatr. Res.* - 2008. - 42:1145 – P. 1153.
19. Reichardt L.F. Neurotrophin-regulated signalling pathways / L.F. Reichardt // *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* - 2006. - 361:1545 – P. 1564.