

УДК 616.9-056.7-0532; 511-018.84

DOI: 10.22141/2224-0713.4.90.2017.107256

Кирилова Л.Г.<sup>1</sup>, Ткачук Л.І.<sup>1</sup>, Мірошников О.О.<sup>1</sup>, Юзва О.О.<sup>1</sup>, Цюбко О.І.<sup>2</sup><sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна<sup>2</sup>ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ, Україна

## Порушення метаболізму нейромедіаторів у дітей із розладами аутистичного спектра (огляд літератури та власні дані)

**Резюме.** Тоді, коли збільшується число дітей, хворих на розлади аутистичного спектра (РАС), зростає кількість досліджень, в яких вивчаються клінічні особливості перебігу, патогенез, етіологічні фактори і методи лікування даного захворювання. Єдиної думки щодо етіології та патогенезу РАС на сьогодні не існує. У статті подано сучасні дані літератури, що висвітлюють проблему порушень обміну нейромедіаторів у дітей із РАС. Також наведені дані, отримані при визначенні концентрації гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) в плазмі крові дітей із когнітивною епілептиформною дезінтеграцією ( $n = 45$ ) і дітей із РАС без епілептичних нападів ( $n = 15$ ). За результатами дослідження відзначалося зниження середньої концентрації ГАМК у дітей із когнітивною епілептиформною дезінтеграцією порівняно з контрольною групою ( $n = 12$ ). Істотних відмінностей у середній концентрації ГАМК між групою дітей із РАС без епілептичних нападів і контрольною групою виявлено не було ( $p < 0,001$ ). Отримані нами результати і огляд літературних даних дозволяють стверджувати про необхідність застосування в лікуванні дітей із РАС препаратів, що регулюють метаболізм нейромедіаторів, особливо ГАМК.

**Ключові слова:** розлади аутистичного спектра; когнітивна епілептиформна дезінтеграція; епілепсія; нейромедіатори; гамма-аміномасляна кислота

### Вступ

Розлади аутистичного спектра (РАС) залишаються однією з найбільш важливих медико-соціальних проблем сучасної нейропедіатрії. Захворюваність на РАС продовжує збільшуватися з кожним роком як в Україні, так і в усіх країнах світу, що призвело до появи вислову «епідемія РАС». Наприклад, у США від РАС страждає 1 із 50 дітей шкільного віку. Глобальні дослідження показали, що у світі на 2012 рік поширеність розладів аутистичного спектра серед дітей становила 62 випадки на 10 000 дитячого населення (1 випадок на 161 дитину) і має тенденцію до зростання [1]. Згідно з офіційними статистичними даними Міністерства охорони здоров'я України, за п'ять років — з 2009 по 2013 р. захворюваність на РАС збільшилась на 194 %: із 0,55 до 1,61 на 100 тис. дитячого населення [2].

Проте можемо з великою впевненістю стверджувати, що наведені цифри не відповідають дійсним показникам поширеності РАС у нашій державі та є заниженими, оскільки більша частина пацієнтів із РАС не фіксується у звітних документах закладів охорони здоров'я, фігуруючи в них із такими діагнозами, як «розумова відсталість» або «затримка психомовленневого розвитку».

На жаль, все ще відсутні єдині стандарти медичного обстеження та лікування дітей із РАС. Багато питань щодо діагностики і лікування РАС та супутніх розладів у дітей даної групи залишаються дискусійними. Фахівцю, який працює з дітьми, які страждають від РАС, доводиться щоденно мати справу з великим обсягом нових фактів, що він отримує з наукових джерел та засобів масової інформації. Часто ця інформація

є малоструктурованою та розрізною, що призводить до відсутності узагальнених уявлень про РАС як про складну гетерогенну групу захворювань.

Відомо, що серед дітей із РАС значно поширеними є супутні розлади, такі як епілептичні напади, порушення сну, шлунково-кишкові та метаболічні порушення. У науковій літературі продовжується обговорення значення подібних порушень у патогенезі РАС. Зокрема, у дітей із РАС можуть спостерігатися як класичні метаболічні захворювання (наприклад, фенілкетонурія, мітохондріальні захворювання, дефіцит біотинідази), так і метаболічні порушення, що не мають конкретної нозологічної назви (наприклад, мітохондріальні дисфункції) [3]. Метаболічні захворювання можуть проявлятися в перші місяці життя (наприклад, фенілкетонурія) або мати більш пізній дебют на першому або другому році життя (наприклад, дефіцит біотинідази або цероїдний ліпофусциноз) та призводити до розвитку епілептичних енцефалопатій, що призводять до регресу раніше набутих навичок та формування РАС [4].

На сьогодні існує значна кількість доказів щодо ролі генетичних факторів в етіології РАС. Проте хромосомні аберації та моногенні мутації є причиною лише меншої частини випадків РАС (близько 10 %). Дослідження показали, що певна кількість випадків РАС можуть виникати внаслідок так званих варіацій числа копій генів (CNV), що призводять до порушення функціонування нейронів або ушкодження міжнейрональних зв'язків [5, 6]. На думку дослідників, подібні мутації виникають переважно *de novo* та, можливо, є наслідком порушення геному зовнішніми або внутрішніми агресивними факторами, наприклад оксидантним стресом або токсинами. Таким чином, на сьогодні домінуючою є точка зору, що розвиток РАС є наслідком взаємодії генетичних факторів із факторами зовнішнього середовища, а роль екологічних факторів у генезі розладу може бути більшою, ніж вважалося раніше [7, 8].

Нещодавні дослідження показали роль у патогенезі РАС порушення окисно-відновних процесів, мітохондріального метаболізму, обміну нейромедіаторів, вітамінів, амінокислот та інших біологічно активних речовин. Подібні метаболічні порушення також можуть спостерігатися при деяких генетичних захворюваннях, що часто супроводжуються РАС, наприклад при синдромі Ретта, Ангельмана, Дауна, Фелана — Макдерміда, РТЕН-асоційованих синдромах, септооптичній дисплазії, синдромі дуплікації 15q11-q13 тощо [9].

Діагностика метаболічного захворювання або метаболічних порушень у конкретного пацієнта з РАС може мати рішачу роль у виробленні тактики лікування. Деякі метаболічні розлади потребують специфічного лікування, що здатне в багатьох випадках покращити перебіг симптомів аутистичного розладу та супутніх клінічних проявів, зокрема епілептичних нападів.

У нашій роботі ми спробуємо проаналізувати відомі на сьогодні дані стосовно порушень метаболізму нейромедіаторів у дітей із РАС, підходи до їх діагностики та потенційні способи корекції. Також наводимо

результати власних досліджень щодо рівня нейромедіатора гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) у плазмі крові дітей із РАС.

## Матеріали та методи

Ми проводили визначення концентрації ГАМК у плазмі крові дітей із РАС, які перебували на обстеженні у відділенні психоневрології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» протягом 2013–2016 рр. Усього було обстежено 72 дитини віком від 1 до 7 років із різних регіонів України. Серед них були 60 дітей із порушеннями когнітивного і соціально-комунікативного розвитку, ознаками аутистичної поведінки та 12 дітей контрольної групи. Середній вік обстежених дітей становив  $33,74 \pm 2,12$  місяця. Усі діти мали встановлений діагноз РАС відповідно до критеріїв DSM-V, а також ознаки аутизму згідно з опитувальником M-CHAT.

Віковий діапазон обстежених обумовлений тим, що звернення з приводу когнітивних та поведінкових порушень здебільшого відбувається у віці після трьох років, хоча початок патології припадає на період раннього віку.

Пацієнтам, які брали участь у дослідженні, було проведено ЕЕГ-моніторинг та вимірювання концентрації ГАМК у плазмі крові. Концентрацію ГАМК визначали на базі лабораторії імунології ДУ «Інститут нейрохірургії НАМН» спектрофотометричним методом, що ґрунтується на утворенні високофлуоресцентного продукту при взаємодії з о-фталевим альдегідом та β-меркаптоетанолом при високому значенні рН.

Проводили підготовку зразків: для екстракції гамма-аміномасляної кислоти до 1 мл сироватки крові додавали 1 мл хімічної суміші, що містить 10 мл перхлорної кислоти, 0,1 мл 10-відсоткового тіосульфід натрію та 0,2 мл 20-відсоткової натрій-етилендіамінтетраоцтової кислоти (Na-ЕДТА), потім центрифугували при 8000 об/хв протягом 15 хвилин, супернатант пропускали через мікрофільтри, кислотність (рН) екстракту доводили до рН 3,0, використовуючи п'ятинормальний вуглекислий калій. Заморожений екстракт зберігали при мінус 20 °С протягом декількох днів. ГАМК була очищена колонковою хроматографією на сильному катіонообміннику Dowex 50. Колонка була промита 20 мл двонормального гідроксиду натрію, 1-відсотковою натрій-етилендіамінтетраоцтовою кислотою, водою до рН 7,0. Колонку промивали 20 мл двонормальної соляної кислоти та водою до рН 7,0. Урівноважували колонку 20 мл 0,1М-фосфатного буферу, рН 6,5, що містив 0,1-відсоткову натрій-етилендіамінтетраоцтову кислоту. Розмір колонки —  $4,0 \times 75$  мм<sup>2</sup>. Флуоресценцію, що розвивалася протягом 30 хв, вимірювали на флуориметрі «Квант» (Росія) при довжині хвилі у межах 335–455 нм. Кислотність (рН) екстракту гамма-аміномасляної кислоти визначали за допомогою рН-метра HANNA.

## Результати

При проведенні дослідження було сформовано три групи дітей: 1-ша група (n = 45) — діти з РАС та когнітивною епілептиформною дезінтеграцією. Для даної

групи дітей характерними були наявність епілептичних нападів або епілептиформних патернів на ЕЕГ; 2-га група (n = 15) — діти з РАС без епілептиформних патернів на ЕЕГ; 3-тя група (контрольна, n = 12) — здорові діти.

Середній показник концентрації ГАМК плазми крові в дітей 1-ї групи становив  $17,8 \pm 2,3$  мкг/мл (рис. 1); 2-ї групи —  $25,14 \pm 7,05$  мкг/мл (рис. 2), а в дітей контрольної групи —  $24,65 \pm 0,85$  мкг/мл (рис. 3.)

Показники концентрації ГАМК плазми крові в дітей даних груп наведені в табл. 1.

**Таблиця 1. Концентрація гамма-аміномасляної кислоти в плазмі крові дітей, мкг/мл**

Значення концентрації ГАМК у групах дітей (мкг/мл)		
1-ша, n = 45	2-га, n = 15	3-тя, n = 12
$17,8 \pm 2,3$	$25,14 \pm 7,05$	$24,65 \pm 0,85^*$

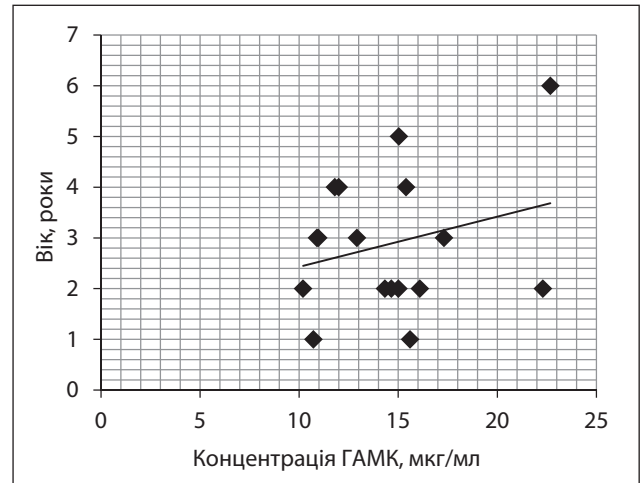
**Примітка:** \* — вірогідна відмінність відповідно до  $p < 0,001$ .

З табл. 1 видно, що концентрація ГАМК у плазмі крові дітей 1-ї групи з РАС та когнітивною епілептиформною дезінтеграцією була нижчою на 29,2 % порівняно з концентрацією ГАМК у дітей контрольної групи (різниця статистично вірогідна,  $p < 0,001$ ). Найнижчі значення концентрації ГАМК були зафіксовані в плазмі крові на рівні 12,6 та 12,8 мкг/мл.

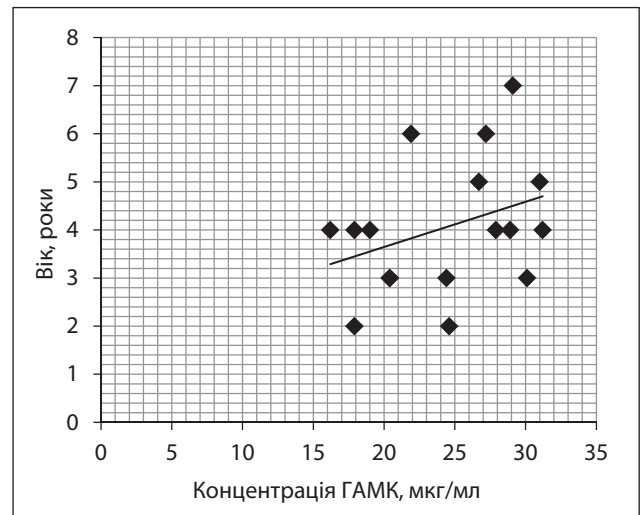
Таким чином, результати досліджень свідчать про статистично вірогідне зменшення концентрації ГАМК у плазмі крові дітей із когнітивною епілептиформною дезінтеграцією порівняно з контрольною групою. Зокрема, найменша концентрація ГАМК була зафіксована в плазмі крові в дитини з вродженою вадою розвитку головного мозку в поєднанні з вираженою затримкою психомоторного розвитку і аутистично-подібною поведінкою та в дитини з епілептичною енцефалопатією з поліморфними нападами, пікхвильовою активністю у фазі повільного сну, з вираженими порушеннями інтелектуального розвитку і поведінки.

З урахуванням того, що ГАМК утворюється в мозку шляхом декарбоксилювання глутамінової кислоти, одним із пояснень низької концентрації ГАМК у плазмі крові хворих може бути те, що за умови епілептичних нападів знижується активність ферменту, що бере участь у синтезі ГАМК, — глутаматдекарбоксилази, що спричиняє підвищення судомної готовності головного мозку.

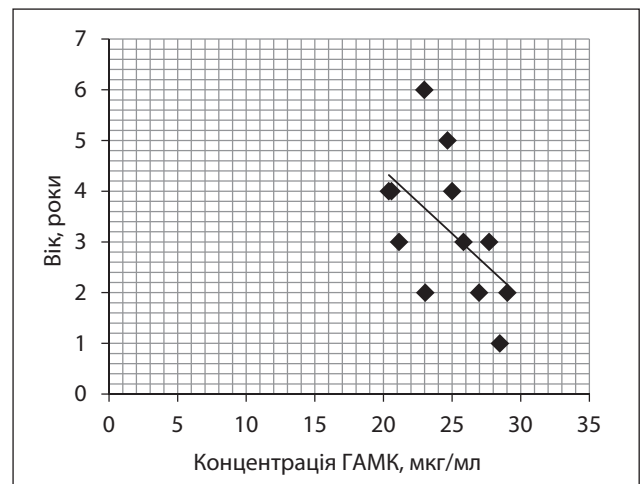
Концентрація ГАМК у плазмі крові дітей другої групи з когнітивною дезінтеграцією та РАС була такою ж порівняно зі значенням ГАМК у дітей контрольної групи (середнє значення ГАМК  $24,65 \pm 0,85$  мкг/мл, різниця статистично не вірогідна,  $p > 0,001$ ). Таким чином, у дітей із РАС без епілептичних нападів та епілептиформних змін на ЕЕГ концентрація ГАМК у плазмі крові суттєво не відрізнялась та навіть виявилась дещо вищою, ніж у здорових дітей.



**Рисунок 1. Концентрація ГАМК у дітей із когнітивною епілептиформною дезінтеграцією**



**Рисунок 2. Концентрація ГАМК у дітей із РАС без епілептиформних патернів на ЕЕГ**



**Рисунок 3. Концентрація ГАМК у дітей контрольної групи**

## Обговорення

Зв'язок аутизму й епілепсії вказує на наявність явної органічної мозкової дисфункції і підтверджує біологічну причину аутизму. З урахуванням численних свідчень про поєднання аутистичних розладів з епілептичними нападами, постає питання: чи існують загальні базові патофізіологічні механізми, що можуть допомогти пояснити взаємозв'язок цих двох станів? Зроблено припущення, що в основі патогенезу як РАС, так і епілепсії лежить порушення синаптичної пластичності, що викликається дисбалансом збудження і гальмування в мозку, що розвивається. Відомо, що зміни в гальмівній трансмісії впливають на процес навчання, порушуючи його нормальний перебіг [6, 11].

З огляду на це виникає необхідність ретельної оцінки і визначення показників нейромедіаторної системи, що відіграє важливу роль у механізмах виникнення і розвитку епілептиформної активності в головному мозку. Відомо, що для розвитку епілептичного нападу необхідна наявність стійкого патологічного вогнища біоелектричної активності в деяких структурах головного мозку. Виникнення такого вогнища можливе при порушенні метаболічних процесів або структурної цілісності в нейронально-синаптичній системі мозкової тканини, що бере участь в обробці і передачі біоелектричних сигналів. Основним місцем, де розігруються процеси, що індукують або блокують нервовий імпульс, є мембрани — оболонки, що вкривають тіла нейронів, їх аксоли та дендрити. При цьому за рахунок співвідношення іонів натрію, калію, кальцію, хлору формується різниця потенціалів між позаклітинним і внутріклітинним простором, яка становить для різних нейронів від 70 до 90 мВ. Внутрішнє середовище клітини виявляється зарядженим негативно, зовнішнє — позитивно. Більша частина цієї різниці потенціалів спричинена надлишком іонів натрію в позаклітинному просторі. Саме вона становить потенціал покою. Наявність потенціалу покою є необхідною умовою для розвитку основних збуджувальних і гальмувальних процесів у нейроні. Збудження або гальмування нейронів розвиваються внаслідок збуджень, що приходять до нього від інших нейронів через синапси, які розташовані у своїй більшості на дендритах, а також у меншій кількості — на аксонах та тілі нейронів. Структура цих синапсів однакова: синаптична бляшка (пресинаптична мембрана), синаптична щілина, постсинаптична мембрана [12–15].

Нейротрансмітери відіграють ключову роль у передачі нервових імпульсів. При переході збудження до нервового закінчення везикули з нейротрансмітером, що знаходяться в синаптичній бляшці, розриваються, виділяючи в синаптичну щілину деяку його кількість. Нейротрансмітер, сягаючи постсинаптичної мембрани, вступає у взаємодію з рецепторами синапсу, чим змінює його конфігурацію і відчиняє канали для переміщення іонів. Деякі трансмітери є збуджувальними, інші — гальмівними [11–13]. Для нормального функціонування мозку важливе значення має баланс між збудливими та гальмівними нейромедіаторами. Порушення

співвідношення між гальмувальним нейротрансмітером — ГАМК і збуджувальними — глутаматом і аспаратом є одним із механізмів епілептогенезу в мозку. Виникнення вогнища епілептогенезу можливе при порушенні метаболічних процесів або структурної цілісності в нейронально-синаптичній системі мозкової тканини, що бере участь в обробці і передачі біоелектричних сигналів [14–16]. Пригнічення ГАМКергічних синапсів призводить до порушення контролю ГАМК над іонно-електролітною рівновагою з наступним формуванням стійкого синаптичного потенціалу деполяризації. Формування стійкої деполяризації призводить до наростання процесу збудження нейронів [17–20].

ГАМК є найбільш поширеним гальмівним медіатором, наявність якого в центральній нервовій системі було відкрита в 1950 році, але до 60-х років XX сторіччя його роль лишалась невідомою [21–23]. Окрім нервової системи, ГАМК також наявна і в інших органах та тканинах. У разі нервової передачі із залученням ГАМКергічних синапсів вивільнена ГАМК частково поглинається астроцитами нейроглії, де метаболізується. Ці втрати ГАМК компенсуються переносом в зворотному напрямку речовини, що є попередником при синтезі ГАМК (ГАМК-прекурсором). Таким прекурсором є глутамін, що синтезується винятково в астроцитах. Глутамін залучається до циклу трикарбонових кислот, де перетворюється на глутамат, а той, зі свого боку, — на ГАМК (за допомогою ферменту L-глутаматдекарбоксилази) [18, 20].

ГАМКергічна інгібує система є принципово важливою для функціонування мозку. Важливість та роль ГАМК для нормального функціонування мозку вивчені при деяких патологічних станах, що спричинюються порушенням її метаболізму або порушенням функціонування ГАМК-рецепторів. У разі епілептичних нападів ГАМКергічна регуляція порогу судомної готовності знаходиться в тісній взаємодії з іншими медіаторними системами і здійснюється на пресинаптичному рівні. При цьому змінюється функція ГАМКергічних пресинаптичних рецепторів, що регулюють синтез і вивільнення ГАМК. Незбалансованість збудливих та гальмівних процесів упродовж тривалого часу супроводжується надмірними енерговитратами, що потребують компенсаторного використання різних альтернативних ланок енергетичного метаболізму для забезпечення функціонування нейронів, у тому числі епілептогенної спрямованості. Відомо, що епілептичне вогнище формується за умов порушень функціональної взаємодії значної кількості нейронів і характеризується дисбалансом активності медіаторних систем мозку, надмірною збудливістю та дефектністю гальмівних механізмів. Фармакологічний аналіз зрушень біоелектричної активності мозку і судомної готовності експериментальних тварин, цитохімічні та біохімічні дослідження активності холінергетичної та вмісту моноамінів у тканинах мозку виявили посилення активності холінергічної системи в зонах коркового епілептичного вогнища та прогресуюче зменшення вмісту дофаміну в тканинах хвостатого ядра та гіпоталамусу. Крім того, було встановлено,



що зв'язування ГАМК синапсами тканин коркового епілептичного вогнища збільшується, а це свідчить про дефіцит медіаторного пулу ГАМК за умов збереження ГАМК-чутливих рецепторів. Такого типу дисбаланс у ГАМК-дофамінхолінергічних корково-стріарних системах є характерним для епілептогенезу та формування моторних порушень епілептогенного типу. Такі епілептогенні порушення активності медіаторних систем потребують своєчасної корекції з підтриманням балансу між збуджуючими і гальмівними регуляторами [24]. Переконалива інформація щодо концентрації ГАМК у крові дітей із когнітивною епілептиформною дезінтеграцією майже відсутня в зарубіжних публікаціях і зовсім відсутня у вітчизняній літературі.

Деякі дослідники при вивченні даної проблеми описували низький рівень ГАМК у тромбоцитах дітей, які страждають від аутизму [25]. Інші дослідження, навпаки, показали підвищений рівень ГАМК у плазмі і сечі дітей із РАС [26]. Borgatti та ін. повідомили про відсутність істотних відмінностей у рівні ГАМК у плазмі дітей із РАС віком 4–14 років та здорових дітей (контрольна група) [27].

Одним із негативних ефектів епілептогенезу на мозок є порушення роботи нейротрансмітерних систем. Зокрема, під впливом епілептичних нападів відбувається зміна дії ГАМК на CA1-нейрони гіпокампа — із деполаризуючої (інгібуючої) на гіперполаризуючу (збуджуючу). Деполаризуюча дія ГАМК є критично важливою для багатьох нормальних процесів розвитку, включаючи проліферацію нейронів, міграцію, таргетинг та синаптогенез [6, 22].

Порушення балансу між системами збудження та гальмування, зокрема, у вигляді зменшення концентрації ГАМК, призводить до розвитку серйозних патологічних зрушень в центральній нервовій системі. Такі порушення є одним із ключових факторів, що відповідають за виникнення епілептичних нападів, а також можуть проявлятися в патогенезі РАС. На основі цих фактів можемо зробити висновок, що в багатьох випадках розвиток РАС є наслідком епілептичної енцефалопатії, яка розвивається в мозку внаслідок нейрометаболических порушень. Тому одним із кардинальних напрямків лікування РАС за наявності епілептичних нападів або епілептиформної активності є застосування ГАМКергічних препаратів, що сприяють відновленню балансу в системі «збудження — гальмування» в центральній нервовій системі, зокрема, та нормалізації концентрації ГАМК [4, 9].

Дані окремих досліджень вказують на наявність у дітей із РАС порушень таких нейромедіаторів, як допамін, норадреналін, серотонін, глутамат, ацетилхолін та гамма-аміномасляна кислота. Такі порушення можуть виникати внаслідок деяких мутацій або бути вторинними щодо інших метаболічних розладів. Наприклад, дефіцит фолієвої кислоти або тетрагідробіоптерину може призводити до зниження продукції моноамінових нейромедіаторів (допамін, норадреналін, серотонін). Порушення окисно-відновного метаболізму можуть призводити до розладів метаболізму глутамату

[3, 4, 9]. Також у дітей із РАС можуть спостерігатися специфічні метаболічні порушення, наприклад дефіцит сукцинат-напівальдегід-дегідрогенази порушує обмін ГАМК, а мітохондріальні порушення впливають на обмін ГАМК та ацетилхоліну [4, 28].

Уперше в 1981 р. описано дефіцит сукцинат-напівальдегід-дегідрогенази — рідкісний розлад метаболізму ГАМК, що виникає внаслідок мутації гена ALDH5A1. Цей ензим відповідальний за деградацію ГАМК, при порушенні його синтезу спостерігається надлишок ГАМК. Надлишок ГАМК утилізується іншим шляхом, у результаті якого продукується  $\gamma$ -гідроксимасляна кислота, підвищений рівень якої виявляється часто в дітей із РАС. Дослідження за допомогою позитронної емісійної томографії виявили, що підвищений рівень ГАМК знижує активність GABA<sub>A</sub>-рецепторів [29, 30].

Симптоми порушення обміну ГАМК включають загальну затримку розвитку, гіпотонію, гіперрефлексію, РАС, судоми, атаксію, хореоатетоз, дистонію, міоклонус, страбізм, ністагм, ретиніт, блідість дисків зорових нервів, окорохову апраксію. Магнітно-резонансна томографія показує підвищення T2-сигналу в базальних гангліях, субкортикальній білій речовині, стволі та мозочку. У сечі, сироватці крові та лікворі відмічається підвищення 4-гідроксимасляної кислоти. Секвенування гена ALDH5A1 може підтвердити діагноз [31–33].

Важливим для синтезу ГАМК є піридоксин та його біологічно активна форма піридоксаль-5-фосфат. Вони відіграють провідну роль у нормальному функціонуванні більше 60 різних ензимів. Піридоксаль-5-фосфат є кофактором декарбоксилази глутамінової кислоти — ензиму, що перетворює глутамінову кислоту на ГАМК. Наслідком дефіциту піридоксину або піридоксаль-5-фосфату в дітей є піридоксинзалежні епілептичні напади, що є резистентними до антиконвульсантів та мають адекватну клінічну відповідь на лікування піридоксином. Піридоксинзалежні епілептичні напади, як правило, є тоніко-клонічними та виникають у ранньому віці переважно через дефіцит такого ферменту, як альфа-аміноадипінова напівальдегід-дегідрогеназа ( $\alpha$ -AASA), який спостерігається внаслідок мутації гена ALDH7A1 (антиквітину). Ця мутація призводить до збільшення продукції  $\Delta$ 1-піперидин-6-карбоксилату, що інактивує піридоксаль-5-фосфат. Інактивація піридоксаль-5-фосфату призводить до зниження продукції декарбоксилази глутамінової кислоти, що в результаті перешкоджає синтезу ГАМК [34–38].

Спроби застосовувати препарати, що впливають на обмін нейромедіаторів у дітей із РАС, показали суперечливі результати. Зокрема, метилфенідат, хоча і продемонстрував позитивні результати в лікуванні гіперактивності, також виявив більшу частоту побічних ефектів у дітей із РАС [39]. Атомoksetин також може бути корисним при гіперактивності і дефіциті уваги, однак не має позитивного впливу на порушення соціальної взаємодії [40]. Атипіві нейролептики, наприклад респіридон, мають значний спектр побічних ефектів:

пізня дискінезія, збільшення ваги, порушення обміну холестерину і глюкози та підвищення ризику розвитку цукрового діабету 2-го типу [41]. Зважаючи на такі негативні побічні ефекти психотропних засобів, у практиці ми надаємо перевагу ноотропним засобам, зокрема похідним ГАМК.

Серед інших порушень обміну нейромедіаторів, що відіграють роль у патогенезі РАС, виділяють соціальні порушення, у виникненні яких велике значення має окситоцин. Останні дослідження показали, що інтраназальний прийом однієї дози окситоцину активує активність ділянок мозку, відповідальних за соціальне сприйняття, емоційне усвідомлення, та тимчасово покращує обробку соціальної інформації, а також активне мовлення в дітей із РАС [42].

## Висновки

Таким чином, результати проведеного дослідження виявили зниження концентрації ГАМК у крові дітей із когнітивною епілептиформною дезінтеграцією. Натомість суттєвих відмінностей між групою дітей із РАС без епілептичних нападів та контрольною групою виявлено не було.

Дане дослідження, безумовно, має ряд обмежень, серед яких насамперед малий обсяг досліджуваної вибірки, відсутність розподілу пацієнтів за віковими групами, рівнем інтелекту і соціального функціонування. Незважаючи на ці обмеження, отримані результати вказують на роль ГАМК як одного з важливих факторів у розвитку епілептичних нападів у дітей із РАС, а також перспективність подальших досліджень у даному напрямку.

Визначення концентрації ГАМК у плазмі крові може бути важливим інструментом для проведення диференціальної діагностики та вибору тактики лікування дітей із РАС. Порушення балансу між системами збудження та гальмування, зокрема, у вигляді зменшення концентрації ГАМК призводить до розвитку серйозних патологічних зрушень у центральній нервовій системі. Такі порушення є одним із ключових факторів, що відповідають за виникнення епілептичних нападів. Тому одним із кардинальних напрямків лікування когнітивної дезінтеграції з епілептичними нападами та РАС є застосування протисудомних препаратів, що сприяють відновленню балансу в системі «збудження — гальмування» в центральній нервовій системі завдяки підвищенню рівня ГАМК, а також застосування ГАМКергічних ноотропних засобів. З цією метою діти з епілептичними нападами повинні отримувати адекватну антиконвульсивну та нейропротекторну терапію.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Elsabbagh M., Divan G., Yun-Joo Koh Y.J. et al. *Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders // Autism Res.* — 2012. — 5(3). — P. 160-79.

2. *Розлади аутистичного спектра (розлади загального розвитку). Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15 червня 2015 р. № 341.*

3. Manzi V. *Autism and metabolic diseases // J. Child Neurol.* — 2008 Mar. — 23(3). — P. 307-14. — Epub 2007, Dec 13.

4. Frye R.E. *Metabolic and mitochondrial disorders associated with epilepsy in children with autism spectrum disorder // Epilepsy Behav.* — 2015 Jun. — 47. — P. 147-57. — doi: 10.1016/j.yebeh.2014.08.134. — Epub 2014, Nov 4.

5. Голімбет В.Е., Корень Е.В. *Вариации числа копий в геноме — новая страница в генетических исследованиях в области психиатрии: международный проект PsychCNVs // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2010. — № 1. — С. 107-109.

6. Brooks-Kayal A. *Molecular mechanisms of cognitive and behavioral comorbidities of epilepsy in children // Epilepsia.* — 2011. — 52 (Suppl. 1). — P. 13-20.

7. Гречанина Е.Я. *Аутизм. Генетические и эпигенетические проблемы / Е.Я. Гречанина // Научный журнал МОЗ Украины.* — 2013. — № 2. — С. 29-48. — Режим доступа: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/njmoz\\_2013\\_2\\_5](http://nbuv.gov.ua/UJRN/njmoz_2013_2_5).

8. King V.H. *Promising forecast for autism spectrum disorders // Journal of the American Medical Association.* — 2015. — 313(15). — 1518-1519. — doi:10.1001/jama.2015.2628.

9. Frye R.E., Rossignol D.A. *Identification and Treatment of Pathophysiological Comorbidities of Autism Spectrum Disorder to Achieve Optimal Outcomes // Clin. Med. Insights Pediatr.* — 2016, Jun 15. — 10. — 43-56. — doi: 10.4137/CMPed.S38337. — Collection 2016.

10. Bowery N.G. *Pharmacology of GABAB receptors // Glutamate and GABA Receptors and transporters: Structure, Function and Pharmacology / Egebjerg J., Schousboe A., Krosgaard Larsen P., eds.* — London: Taylor and Francis, 2002. — P. 287-304.

11. Brooks-Kayal A. *Epilepsy and autism spectrum disorders: are there common developmental mechanisms? // Brain & Development.* — 2010. — V. 32. — P. 731-738.

12. Блинов Д.В. *Общность ряда нейробиологических процессов при расстройствах деятельности ЦНС // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* — 2011. — № 3(2). — С. 28-33.

13. Веселовский Н.С., Федулова С.А., Костюк П.Г. *Биофизика одиночного синапса.* — Киев: Наукова думка, 2004. — 117 с.

14. Зенков Л.П. *Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии.* — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — С. 78; 85; 109-173; 203-223.

15. Menkes J.H., Sarnat H.B., Maria V.L. *Child Neurology.* — 7<sup>th</sup> ed. — Lippincott Williams & Wilkins, 2006. — 1156 p.

16. David R.B., Bodeinsteiner J.B., Mandelbaum D.E. *Clinical pediatric neurology.* — New York: Demos Medical Publishing, 2009. — 622 p.

17. Абрамец И.И., Комиссаров И.В. *Глутаматергические механизмы ишемических повреждений моза (обзор литературы и собственных исследований) // Журнал АМН Украины.* — 2001. — № 7(4). — С. 613-633.

18. Olsen R.W., Macdonald R.L. *GABA A receptor complex structure and function // Glutamate and GABA Receptors and Transporters: Structure, Function and Pharmacology / Egebjerg J., Schousboe A., Krosgaard Larsen P., eds.* — London: Taylor and Francis, 2002. — P. 202-235.

19. Schousboe A., Kanner B. GABA transporters: Functional and pharmacological properties // *Glutamate and GABA Receptors and Transporters: Structure, Function and Pharmacology* / Egebjerg J., Schousboe A., Krogsgaard Larsen P., eds. — London: Taylor and Francis, 2002. — P. 337-349.
20. Watanabe M., Maemura K., Kanbara K., Tamayama T., Hayasaki H. GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs // *Int. Rev. Cytol.* — 2002. — Vol. 213. — P. 1-47.
21. Li K., Xu E. The role and the mechanism of gamma-aminobutyric acid during central nervous system development // *Neurosci. Bull.* — 2008. — Vol. 24(3). — P. 195-200.
22. Foster A.C., Kemp J.A. Glutamate- and GABA-based CNS therapeutics // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 6(1). — P. 7-17.
23. Bormann J. The 'ABC' of GABA receptors // *Trends Pharmacol. Sci.* — 2000. — Vol. 21(1). — P. 16-19.
24. Johnston G.A.R. Molecular biology, pharmacology and physiology of GABAC receptors // *The GABA Receptors* / Enna S.J., Bowery N.G., eds. — New Jersey: Humana Press Inc., 1997. — P. 297-323.
25. Rolf L., Haarmann F., Grottemeyer K.-N., Kehrer H. Serotonin and amino acid contents in platelets of autistic children // *Acta Psychiatr. Scand.* — 1993. — 87. — P. 312-6.
26. Cohen B. Elevated levels of plasma and urine gamma-aminobutyric acid: a case study of an autistic child (letter) // *Autism.* — 1999. — 3. — P. 437-40.
27. Hussman J. Suppressed GABAergic inhibition as a common factor in suspected etiologies of autism (letter) // *J. Autism Dev. Disord.* — 2001. — 31. — P. 247-8.
28. Rossignol D.A., Frye R.E. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis // *Mol. Psychiatry.* — 2012. — 17(3). — P. 290-314.
29. Jakobs C. et al. Urinary excretion of gamma-hydroxybutyric acid in a patient with neurological abnormalities. The probability of a new inborn error of metabolism // *Clin. Chim. Acta.* — 1981. — 111. — P. 169-78.
30. Pearl P.L. et al. Decreased GABA-A binding on FMZ-PET in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency // *Neurology.* — 2009. — 73. — P. 423-9.
31. Knerr I. et al. Neuropsychiatric morbidity in adolescent and adult succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency patients // *CNS Spectr.* — 2008. — 13. — P. 598-605.
32. Pearl P.L., Gibson K.M. Clinical aspects of the disorders of GABA metabolism in children // *Curr. Opin. Neurol.* — 2004. — 17. — P. 107-13.
33. Pearl P.L. et al. Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency in children and adults // *Ann. Neurol.* — 2003. — 54(Suppl. 6). — P. 73-80.
34. Basura G.J. et al. Clinical features and the management of pyridoxine-dependent and pyridoxine-responsive seizures: review of 63 North American cases submitted to a patient registry // *Eur. J. Pediatr.* — 2009. — 168. — P. 697-704.
35. Gupta V.K. et al. Pyridoxine-dependent seizures: a casereport and a critical review of the literature // *J. Paediatr. Child Health.* — 2001. — 37. — P. 592-6.
36. Mills P.B. et al. Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures // *Nat. Med.* — 2006. — 12. — P. 307-9.
37. Plecko B. et al. Biochemical and molecular characterization of 18 patients with pyridoxine-dependent epi-lepsy and mutations of the antiquitin (ALDH7A1) gene // *Hum. Mutat.* — 2007. — 28. — P. 19-26.
38. Gospe S.M. Pyridoxine-dependent seizures: findings from recent studies pose new questions // *Pediatr. Neurol.* — 2002. — 26. — P. 181-5.
39. Mahajan R., Bernal M.P., Panzer R. et al. Autism Speaks Autism Treatment Network Psychopharmacology C. Clinical practice pathways for evaluation and medication choice for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in autism spectrum disorders // *Pediatrics.* — 2012. — 130(Suppl. 2). — P. 125-38.
40. Arnold L.E., Aman M.G., Cook A.M. Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* — 2006. — 45(10). — P. 1196-205.
41. Ji N., Findling R.L. An update on pharmacotherapy for autism spectrum disorder in children and adolescents // *Curr. Opin. Psychiatry.* — 2015. — 28(2). — P. 91-101.
42. Gordon I. et al. Oxytocin enhances brain function in children with autism // *Proc. Natl Acad. Sci USA.* — 2013, Dec 24. — 110(52).

Отримано 07.04.2017 ■

Кириллова Л.Г.<sup>1</sup>, Ткачук Л.И.<sup>1</sup>, Мирошников А.А.<sup>1</sup>, Юзва А.А.<sup>1</sup>, Цюбко О.И.<sup>2</sup><sup>1</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина<sup>2</sup>ГУ «Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев, Украина

### Нарушения метаболизма нейромедиаторов у детей с расстройствами аутистического спектра (обзор литературы и собственные данные)

**Резюме.** В то время, когда увеличивается число детей, больных расстройствами аутистического спектра (РАС), возрастает количество исследований, в которых изучаются клинические особенности течения, патогенез, этиологические факторы и методы лечения данного заболевания. Единого мнения относительно этиологии и патогенеза РАС на сегодняшний день не существует. В статье представлены современные данные литературы, освещающие проблему нарушений обмена нейромедиаторов у детей с РАС. Также приведены данные, полученные при определении концентрации гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в плазме крови детей с когнитивной эпилептиформной дезинтеграцией (n = 45) и детей с РАС без эпилептических припадков (n = 15). По результатам исследова-

ния отмечалось снижение средней концентрации ГАМК у детей с когнитивной эпилептиформной дезинтеграцией по сравнению с контрольной группой (n = 12). Существенных различий в средней концентрации ГАМК между группой детей с РАС без эпилептических припадков и контрольной группой выявлено не было (p < 0,001). Полученные нами результаты и обзор литературных данных позволяют утверждать о необходимости применения в лечении детей с РАС препаратов, которые регулируют метаболизм нейромедиаторов, особенно ГАМК.

**Ключевые слова:** расстройства аутистического спектра; когнитивная эпилептиформная дезинтеграция; эпилепсия; нейромедиаторы; гамма-аминомасляная кислота

L.G. Kirillova<sup>1</sup>, L.I. Tkachuk<sup>1</sup>, A.A. Miroshnikov<sup>1</sup>, A.A. Yuzva<sup>1</sup>, O.I. Tsubko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>State Institution "Institute of Neurosurgery named after A.P. Romodanov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

### Disorders of neurotransmitter metabolism in children with autism spectrum disorders (review of literature and own data)

**Abstract.** At the time when the number of children with autism spectrum disorders (ASD) is increasing, the number of studies that investigate the clinical features of the disease, pathogenesis, etiological factors and methods of treatment is increasing too. There is no single answer to the questions of etiology and pathogenesis of this disorder for today. In this article, we present modern literature data regarding the problem of neurotransmitter metabolism in children with ASD. Also, the data obtained during the determination of gamma-aminobutyric acid (GABA) concentration in the blood plasma of children with cognitive epileptiform disintegration (n = 45) and children with ASD without epileptic seizures

(n = 15) are given. According to the results of the study, there was a decrease in the average concentration of GABA in children with cognitive epileptiform disintegration as compared to the control group (n = 12). There were no significant differences in the mean concentration of GABA between the group of children with ASD without epileptic seizures and the control group ( $p < 0.001$ ). Our results and a review of literature data allow us to state the necessity of using drugs that regulate the metabolism of neurotransmitters, especially GABA, in the treatment of children with ASD.

**Keywords:** autism spectrum disorders; cognitive epileptiform disintegration; epilepsy; neurotransmitters; gamma-aminobutyric acid