

Центральные механизмы этиопатогенеза гиперкинетического расстройства в свете новых данных воксель-базированной морфометрии и результатов генетического анализа

Р.Ф. Гасанов

Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

Резюме. В статье рассмотрены современные данные о центральных механизмах этиопатогенеза гиперкинетического расстройства. Представлены новые данные генетических исследований, в которых впервые выявлены гены, детерминирующие активность кальциевых каналов. Новые данные, полученные методом воксель-базированной морфометрии головного мозга детей с гиперкинетически расстройством, обнаруживают статистически достоверное снижение объема бледного шара, участвующего реализации в лобно-стриарных схем когнитивного контролирования. Полученные результаты позволяют сделать предположение о генетической детерминированности ослабления синаптической пластичности нейронов стриарной системы у детей с гиперкинетическим расстройством.

Ключевые слова: гиперкинетическое расстройство, синдром дефицита, этиология, дети и подростки, воксель-базированная морфометрия, бледный шар, стриарная система, синаптическая пластичность, кальциевые каналы.

Central mechanisms of pathogenesis of hyperkinetic disorder in the light of new data voxel-based the morphometric and genetic analysis

R.F. Gasanov

St.-Petersburg V.M. Bekhterev research psychoneurological institute

Summary. Current data on the central mechanisms of pathogenesis of hyperkinetic rasstroystvav article are describing. New data of genetic research, which first identified the genes that determine the activity of calcium channels. New data obtained by the voxel-based morphometry of the brain of children with hyperkinetic disorder, find a statistically significant reduction in the volume of the globus pallidum, have involved in the implementation of the fronto-striatal circuits of cognitive control. The results suggest a genetic determination of the weakening of synaptic plasticity of striatum neurons in children with hyperkinetic disorder.

Key words: attention deficit hyperactivity disorder, etiology, children and teenagers, voxel-based morphometry, globus pallidum, striatum, synaptic plasticity, calcium channel.

Гиперкинетическое расстройство детского возраста, иначе называемое синдромом дефицита внимания (СДВГ), долгие годы остается одним из наиболее актуальных вопросов психического здоровья детского возраста. Высокая распространенность, разнообразие клинических проявлений синдрома, трудность курабельности детей и подростков и сохранение симптомов у более 50% пациентов во взрослом возрасте приводят к поиску этиопатогенетических механизмов заболевания для выявления новых мишеней более эффективной патогенетической терапии [15].

Ежегодно появляются десятки исследований, раскрывающих разные аспекты данной проблемы. На этом фоне представляет интерес одно из масштабных исследований, проведенных международным консорциумом психиатрической геномики (Psychiatric Genomics Consortium). Деятельность консорциума психиатрической геномики (PGC) началась в 2007 году и объединила ученых из более 60 институтов 19 стран. Основная идея данного образования – изучение отдельных исследований методом метаанализа для выяснения общих

одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) генотипирования таких расстройств, как аутизм, синдром дефицита внимания и гиперактивности, биполярное расстройство, депрессивное расстройство и шизофрения.

Последняя работа PGC, связанная с выявлением общих для аутизма, гиперкинетического расстройства, шизофрении и биполярного расстройства генетических факторов риска, опубликована в апреле 2013 года в журнале Lancet [25]. В данном исследовании были проанализированы варианты последовательностей ДНК (однонуклеотидный полиморфизм, single-nucleotide polymorphism — SNP) 33 332 пациентов выбранных нозологических групп и 27 888 людей группы контроля с использованием сложного статистического анализа, включая метод полиномиальной логистической регрессии. Исследование позволило идентифицировать четыре локуса, расположенных на коротком плече 3-й хромосомы (3p21) и на длинном плече 10-й хромосомы (10q24). Что более интересно, так это то, что удалось выявить однонуклеотидные замены (SNPs) в двух генах

SACNA1C и SACNB2, кодирующих белки, входящие в состав каналов, регулирующих транспорт кальция в клетки головного мозга.

Выбор психических расстройств для проведенного метаанализа неслучаен. В детском возрасте выделенные заболевания имеют общие симптомы: дефицит внимания, гиперактивность, импульсивность и эмоциональную лабильность. А с точки зрения понимания генетических факторов гиперкинетического расстройства вызывает интерес генетическая детерминированность состояния белковых кальциевых каналов.

Поиски генов — кандидатов гиперкинетического расстройства предпринимались и ранее [1]. Было отмечено, что в формировании хронического расстройства принимают участие как наследственные механизмы, так и неспецифические «пусковые» факторы — раннее повреждение головного мозга, «поддерживающие» течение заболевания и обеспечивающие уникальность каждого клинического случая [2]. Рассматривались обнаруженные гены-кандидаты синдрома дефицита внимания: 15q15, 5p13, 5p15.33, 6q, 7p, 11q, 12q, 17p и другие [21, 8, 17, 7]. Таким образом, СДВГ представился полигенным расстройством.

Кроме того, было показано, что и экзогенные факторы, среди которых первостепенное значение имеют поражения головного мозга, развивающиеся в перинатальный период, играют немаловажную роль в формировании данного расстройства. Хотя и являются неспецифическими. Усилиями ученых разных стран у детей с гиперкинетическим расстройством обнаружены: меньший объем головного мозга и меньший удельный вес коркового вещества [12], снижение объема префронтальной коры (ПФК) и прилегающей с обеих сторон — височной [18], фокальные повреждения медиальной и орбитальной префронтальной коры (ПФК) [19]. Однако эти находки не оказали значимого влияния на разработку этиопатогенетической концепции гиперкинетического расстройства, поскольку являлись настолько неспецифическими, что относились ко всем случаям минимальной мозговой дисфункции, энцефалопатии и другим невропсихические заболевания детского возраста.

Различные методы визуализации головного мозга детей с гиперкинетическим расстройством позволили выделить ишемический процесс как наиболее значимый среди патогенетических звеньев формирования синдрома дефицита внимания. Как писали Д.А. Хаймов с соавт.: «Одним из основных признаков гибели и дегенерации нейронов является атрофия», — добавляя, ссылаясь И.В. Литвиненко [3,4], что «большое значение имеет степень и локализация атрофии» [6].

Центральную роль в развитии повреждения нейронов мозга играет явление, известное как «оксидантный стресс», состояние, при котором накопление свободных радикалов внутри клетки, стимулирующее процессы перекислого окисления липидов, накопление их продуктов, что, в конечном итоге, усиливает глутаматные «эксайтотоксические» эффекты. Последние описываются как состояния

гиперстимуляции глутаматом NDMA-рецепторов, в ответ на что последние провоцируют дилатацию кальциевых каналов а, следовательно, ведут к накоплению ионов кальция в нейроне, активизируя внутриклеточные ферменты и, в целом, снижение нейрональной активности [24].

В работах L. Brierley [9, 23] было убедительно показано, что при одинаковых условиях воздействия повреждающего фактора нейроны дорсолатерального отдела стриатум обладают повышенной чувствительностью к ишемическому процессу.

Стриатум образован базальными ганглиями головного мозга, называемыми стриарными телами, включает в себя неостриатум (хвостатое ядро и скорлупа), палеостриатум (бледный шар, globus pallidus) и оgradu и считается интегративным центром организации высшей нервной деятельности, моторики и эмоций [5].

В связи с этим исследования были сосредоточены на изучении состояния стриарной системы у детей с гиперкинетическим расстройством. Для уточнения локализации атрофического процесса применялся метод воксель-базированной морфометрии (voxel-based morphometry, VBM). Данный метод анализа результатов МРТ позволяет рассмотреть малые различия объемов выделенного участка, сложной для традиционного метода. Путем подсчета абсолютных значений объема отдельных выделенных зон, последующей коррекции изображений в единой системе координат, пространственной нормализации, сглаживанию и сегментации в каждом вокселе изучаются фокусные различия в структурах головного мозга [27].

В период с 2001 по 2007 годы было опубликовано множество работ по функциональным особенностям головного мозга детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью с применением метода воксель-базированной морфометрии. Среди этих исследований представляют интерес те из них, в которые включаются группы сравнения среди здоровых сверстников [10, 11, 20, 22, 26, 28]. Во всех этих работах подчеркивается статистически достоверное изменение объема больших полушарий мозга и структурных единиц стриарной системы. В 2008г. группой ученых I. Ellison-Wright, Z. Ellison-Wright и E. Bullmore был проведен метаанализ материала статей представленных, посвященных воксель-базированной морфометрии у детей с гиперкинетическим расстройством [14]. В метаанализ было включено 114 пациентов, страдающих гиперкинетическим расстройством и 143 ребенка группы сравнения. Статистически достоверно было выявлено снижение объема правой области бледного шара и сокращение объема серого вещества у детей с СДВГ, что, подчеркивают авторы, может служить маркером дисфункции лобно-стриарных схем когнитивного контроля.

С учетом полученных данных о повреждении структуры стриатум (в частности, бледного шара) у детей с гиперкинетическим расстройством, обнаруженной у данной группы детей заинтересован-

ности кальциевых каналов, связанных с NMDA-системой рецепторов, можно предположить генетическую детерминированность ослабления состояния синаптической пластичности палеотекста, характеризуемую способностью изменения

трансмембранного потенциала в ответ на возбуждение постсинаптических рецепторов [13], у детей с симптомами гиперактивности, импульсивности и дефицита внимания, включая гиперкинетическое расстройство.

Литература

1. Гасанов Р.Ф. Современные представления об этиологии синдрома дефицита внимания // *Обозрение психиатрии и медицинского психологии имени В.М. Бехтерева*. – 2010. — №1. – С. 4–10.
2. Давыдовский И.В. Проблема причинности в медицине. — М., 1962. — 176 с.
3. Литвиненко И. В. Болезнь Паркинсона. М.: Миклош, 2006. 216 с.,
4. Литвиненко И. В. Новые возможности нейровизуализации в диагностике болезни Паркинсона и синдромов паркинсонизма // *Актуальные проблемы современной неврологии, психиатрии, нейрохирургии: Матер. конф.* — СПб., 2003. — С. 56–73.
5. Фомин Н.А. Физиология человека. — М. Просвещение, 1995. — 416 с.
6. Хаймов Д.А., Воронков Л.В., Труфанов А.Г., Ефимцев А.Ю., Фокин В.А., Литвиненко И.В. Воксель-базированная морфометрия на разрывных стадиях болезни Паркинсонизма // *Радиология — практика*. — 2012. — № 5. — С. 48–57.
7. Arcos-Burgos M. et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in a population isolate: linkage to loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22, and 17p11 // *American Journal of Human Genetics*. — 2004. — Vol. 75. — P. 998–1014.
8. Bakker S.C. et al. A whole-genome scan in 164 Dutch sib pairs with attention-deficit/hyperactivity disorder: suggestive evidence for linkage on chromosomes 7p and 15q // *American Journal of Human Genetics*. — 2003. — Vol. 72. — P. 1251 — 1260.
9. Brierley L. *Neuropathology*. — 1976. P. 43–85.
10. Brieber S., Neufang S., Bruning N., Kamp-Becker I., Remschmidt H., Herpertz-Dahlmann B., Fink G.R., Konrad K. Structural brain abnormalities in adolescents with autism spectrum disorder and patients with attention deficit/hyperactivity disorder // *J Child Psychol Psychiatry*. — 2007. — № 48. P. 1251–1258.
11. Carmona S., Vilarroya O., Bielsa A., Trumols V., Soliva J.C., Rovira M., Tomas J., Raheb C., Gispert J.D., Batlle S., Bulbena A. Global and regional gray matter reductions in ADHD: a voxel-based morphometric study // *Neurosci Lett*. — 2005. — №. 389. — P. 88–93.
12. Castellanos F.X., Sharp W.S., Gottesman R.F., Greenstein D.K., Giedd J.N., Rapoport J.L. Anatomic brain abnormalities in monozygotic twins discordant for attention deficit hyperactivity disorder // *Am J Psychiatry*. — 2003. — Vol. 160. — P. 1693–1696.
13. Citri A., Malenka R.C. Synaptic Plasticity: Multiple Forms, Functions, and Mechanisms // *Neuropsychopharmacology*. — 2008. — Т. 33. — № 1. — С. 1–24.
14. Ellison-Wright I., Ellison-Wright Z., Bullmore E. Structural brain change in Attention Deficit Hyperactivity Disorder identified by meta-analysis // *BMC Psychiatry*. — 2008. — № 8. — P. 51–58.
15. Gasanov R.F., Makarov I.V. Note historique sur le traitement du trouble déficitaire de l'attention par les psychostimulants // *Perspectives psychiatriques*. — 2012. — Vol. 51, № 4. — P. 394–396.
16. Ginsberg M.D. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. — 1990. — № 2. P. 68 — 93.
17. Hebebrand J. et al. A genome-wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in 155 German sib-pairs // *Molecular Psychiatry*. — 2006. — Vol. 11. — P. 196 — 205.
18. Krageloh-Mann I., Toft P., Lunding J., Andresen J., Pryds O., Lou H.C. Brain lesions in preterms: origin, consequences and compensation // *Acta Paediatr*. — 1999. — Vol. 88. — P. — 897 – 908.
19. Max J.E., Manes F.F., Robertson B.A., Mathews K., Fox P.T., Lancaster J. Prefrontal and executive attention network lesions and the development of attention-deficit/hyperactivity symptomatology // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. — 2005. — Vol. 44. — P. 443 – 450.
20. McAlonan G.M., Cheung V., Cheung C., Chua S.E., Murphy D.G., Suckling J., Tai K.S., Yip L.K., Leung P., Ho T.P. Mapping brain structure in attention deficit-hyperactivity disorder: a voxel-based MRI study of regional gray and white matter volume // *Psychiatry Res*. — 2007. — № 154. — P. 171–80.
21. Ogdie M.N., Fisher S.E., Yang M., Ishii J., Francks C., Loo S.K., Cantor R.M., McCracken J.T., McGough J.J., Malley S.L., Nelson S.F. Attention deficit hyperactivity disorder: fine mapping supports linkage to 5p13, 6q12, 16p13, and 17p11 // *Am. J. Hum. Genet*. — 2004. — Vol. 75. — P. 661 — 668.
22. Overmeyer S., Bullmore E.T., Suckling J., Simmons A., Williams S.C., Santosh P.J., Taylor E. Distributed grey and white matter deficits in hyperkinetic disorder: MRI evidence for anatomical abnormality in an attentional network // *Psychol Med*. — 2001. — № 31. — P. 1425–1435.
23. Pulsinelli W., Brierley J., Plum F. *Ann. Neurol*. — 1982. — № 2. — P. 491–498.
24. Siesjo B.K., Bengtsson F.J. *Cereb Blood Flow Metab*. — 1989. — № 9. — P. 127–140.
25. Smoller J.W., Craddock N., Kendler K., Lee P.H., Neale B.M., Nurnberger J.I., Ripke S., Santangelo S., Sullivan P.F. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis // *The Lancet*. — Vol. 381. — P. 1371–1379.

26. Van't Ent D., Lehn H., Derks E.M., Hudziak J.J., Van Strien N.M., Veltman D.J., De Geus E.J., Todd R.D., Boomsma D.I. A structural MRI study in monozygotic twins concordant or discordant for attention / hyperactivity problems: evidence for genetic and environmental heterogeneity in the developing brain // *Neuroimage*. - 2007. - № 35. - P. 1004-1020.
27. Voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains / C. D. Good // *A. Neur. Image*. - 2001. - Vol. 14, № 1. - P. 21-36.
28. Wang J., Jiang T., Cao Q., Wang Y. Characterizing anatomic differences in boys with attention-deficit / hyperactivity disorder with the use of deformation-based morphometry // *Am J Neuroradiol*. - 2007. - № 28. - P. 543-547.

Сведения об авторе

Гасанов Рауф Фаикович – отделение детской психиатрии Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева, старший научный сотрудник, к.м.н., raufgasanov@mail.ru