Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева, 2023, Т. 57, № 1, с. 8-22, http//doi/org/10.31363/2313-7053-2023-699

V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology, 2023, T. 57, no 1, pp. 8-22, http//doi/org/10.31363/2313-7053-2023-699

Нейровоспаление и его роль в патогенезе синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (обзор литературы)

Гасанов Р.Ф.[1], Макаров И.В.[1 2], Емелина Д.А.[1], Автенюк А.С.[1]
[1]Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия
[2]Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Обзорная статья

Резюме. В статье рассматривается роль воспалительных реакций в формировании синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). На широком и современном материале рассматриваются механизмы развития окислительного стресса с образованием свободных радикалов, которые, в свою очередь, инициируют каскад воспалительных реакций. Подробно разбираются факторы воспаления, выделяются биомаркеры нейровоспаления и раскрывается их роль в изменении нейротрасмиттерного баланса. Биомаркеры нейровоспаления, выделенные у пациентов с СДВГ, дают противоречивые результаты в некоторых частных вопросах, которые, безусловно требуют уточнения. Но в целом обнаруживают, что усиление воспаления на ранних стадиях развития мозга, по-видимому, связано с фенотипом СДВГ. СДВГ, как принято считать, — наследственное заболевание; следовательно, можно ожидать, что у пациентов присутствуют полиморфизмы генов, связанных с воспалением, что проиллюстрировано на широком материале.Кроме того, рассматриваются проблемы индукции нейровоспаления традиционными для лечения СДВГ препаратами: метилфенидатом и атомоксетином. Отмечается перспективность разработки алгоритмов диагностики и терапии синдрома дефицита внимания с гиперактивностью.

Ключевые слова: нейровоспаление, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, окислительный стресс, нейротрансмиттеры, интерлейкины.

Информация об авторах:
Гасанов Рауф Фаикович* — e-mail: raufgasanov@mail.ru; http://orcid.org/0000-0002-3045-333X
Макаров Игорь Владимирович — e-mail: ppsy@list.ru; http://orcid.org/0000-0003-0176-3846
Емелина Дарья Андреевна — e-mail: dashaberkos@mail.ru; http://orcid.org/0000-0002-8189-1479
Автенюк Антон Сергеевич — e-mail: anonim-box@list.ru;http://ORCID: 0000-0001-6216-7728

Как цитировать: Гасанов Р.Ф., Макаров И.В., Емелина Д.А., Автенюк А.С. Нейровоспаление и его роль в патогенезе синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (обзор литературы). *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2023; 57:1:8-22. http//doi/org/10.31363/2313-7053-2023-699.
Конфликт интересов: Макаров И.В. является членом редакционной коллегии.

Neuroinflammation and its role in the pathogenesis of attention deficit hyperactivity disorder (literature review)

Gasanov R.F.[1], Makarov I.V.[1,2], Emelina D.A.[1], Avtenuk A.S.[1]
[1] V.M. Bekhterev National medical research center for psychiatry and neurology, Saint-Petersburg, Russia
[2] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Review article

Summary. The article discusses the role of inflammatory reactions in the formation of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Based on a wide and modern material, the mechanisms of development of oxidative stress with the formation of free radicals are considered, which, in turn, initiate a cascade of inflammatory reactions. Inflammation factors are analyzed in detail, biomarkers of neuroinflammation are distinguished and their role in changing the neurotransmitter balance is revealed. Biomarkers of neuroinflammation

Автор, ответственный за переписку: Гасанов Рауф Фаикович — e-mail: raufgasanov@mail.ru

Corresponding author: Rauf F. Gasanov — e-mail: raufgasanov@mail.ru

isolated from patients with ADHD give conflicting results in some particular issues, which certainly require clarification. But in general, it is found that increased inflammation in the early stages of brain development seems to be associated with the ADHD phenotype. ADHD is commonly believed to be a hereditary disease; therefore, it can be expected that patients have polymorphisms of genes associated with inflammation, which is illustrated in a wide range of material. In addition, the problems of inducing neuroinflammation with traditional drugs for the treatment of ADHD: methylphenidate and atomoxetine are considered. The prospects of developing algorithms for the diagnosis and treatment of attention deficit hyperactivity disorder are noted.

Keywords: neuroinflammation, attention deficit hyperactivity disorder, oxidative stress, neurotransmitters, interleukins.

Information about the authors:
Rauf F. Gasanov* — e-mail: raufgasanov@mail.ru; http://orcid.org/0000-0002-3045-333X
Igor V. Makarov — e-mail: ppsy@list.ru; http://orcid.org/0000-0003-0176-3846
Daria A. Emelina — e-mail: dashaberkos@mail.ru; http://orcid.org/0000-0002-8189-1479
Anton S. Avtenuk — e-mail: anonim-box@list.ru; http://ORCID: 0000-0001-6216-7728

To cite this article: Gasanov RF, Makarov IV, Emelina DA, Avtenuk AS.Neuroinflammation and its role in the pathogenesis of attention deficit hyperactivity disorder (literature review). V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical ***p***sychology. 2023; 57:1:8-22. http//doi/org/10.31363/2313-7053-2023-699. (In Russ.)

Conflict of interest: Igor V. Makarov is a member of the editorial board.

В последние годы появляется все больше данных, подтверждающих роль воспаления в развитии нервно-психических расстройств. В систематических обзорах и метаанализах установлена связь между воспалительными механизмами и нервно-психическими расстройствами для депрессии [45], шизофрении [62], биполярного расстройства [67] и посттравматического стрессового расстройства [80]. Авторами высказано предположение, что воспалительные механизмы связаны с физиопатологией нервно-психических расстройств посредством нескольких механизмов. Среди них ключевую роль играют активация глии [84], повреждение и дегенерация нейронов [1], усиление окислительного стресса [43], снижение нейротрофической поддержки [92], изменение метаболизма нейромедиаторов и нарушение гематоэнцефалического барьера [53]. В недавних исследованиях установлено, что воспаление может играть важную роль и в этиологии СДВГ [56]. Повышенный риск развития СДВГ у пациентов с воспалительными и аутоиммунными заболеваниями, а также наличие генов, ассоциированных с воспалением, и выделение маркеров, связанных с воспалением, подтверждают роль воспалительных механизмов в возникновении СДВГ [56].

Следует отметить, что многие ранние экзогенные факторы усиливают воспаление внутриутробной среды, поддерживая гипотезу о том, что воздействие патологических факторов окружающей среды в перинатальном периоде приводит к нейровоспалению с формированием симптомокомплекса СДВГ [101].

Некоторые исследования подтверждают роль гиперактивации материнского иммунитета, что заставляет по-иному взглянуть на факторы резидуально-органического поражения головного мозга в перинатальном периоде. К примеру, H.C. Gustafsson с коллегами [42] обнаружили, что воспалительные явления у матери во время беременности, подтвержденные измерениями уровня интерлейкина (IL-6) в плазме, фактора некроза опухоли-α (TNF-α) и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), увеличивают риск развития симптомов СДВГ у детей в возрасте 4–6 лет. В другом исследовании, где определялись уровни С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови у женщин в первом и начале второго триместра беременности, не было выявлено значимой связи между воспалением у матери и СДВГ у потомства [20]. Наконец, роль иммунной системы в этиологии СДВГ подтверждается исследованиями, доказавшими более высокий риск развития хронических заболеваний с иммунным патофизиологическим компонентом у детей с СДВГ и их матерей [44, 47, 66].

Аргументы в пользу этиологической роли нейровоспаления в патогенезе СДВГ опираются на 4 основные группы: 1) генетические исследования;2) биохимические маркеры нейровоспаления; 3) коморбидность с воспалительнымии аутоиммунными расстройствами; 4) экспериментальные данные развития нейровоспаления у лабораторных животных.

В связи с этим цель настоящего обзора заключается в систематизации данных литературных источников о роли воспаления в патофизиологии СДВГ.

1. Генетические исследования

Среди генетических исследований интенсивно развивается направление эпигенетики в области психопатологии развития, описывающей взаимодействия, генотип-среда [82, 83, 87], в том числе и при СДВГ [76].Факторы окружающей среды, особенно те, которые проявляются во время раннего развития, могут оказывать длительное влияние на экспрессию генов через эпигенетические механизмы, и через этот путь на развитие нервной систе-

мы. Было показано, что сочетание факторов риска нейровоспаления и определенных аллелей генов, участвующих в системах дофамина [8, 74] и серотонина [24, 81], может приводить к синергическому эффекту и развитию СДВГ.

Кроме того, генетические исследования выявили полиморфизмы генов, связанных с воспалительными путями при СДВГ. T.F. Smith с коллегами [96] провели исследование по оценке набора из 164 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) из 31 гена-кандидата у 398 человек. Они обнаружили, что два SNP в генерецептора цилиарного нейротрофического фактора (CNTFR), связаны с тяжестью симптомов невнимательности при СДВГ. Популяционное ассоциативное исследование, проведенное у 546 пациентов с СДВГ и 546 человек в контрольной группе, также выявило связь между CNTFR и СДВГ как у взрослых, так и у детей. Сообщалось об ассоциации СДВГ с генами главного комплекса гистосовместимости [79], что подтверждает роль воспаления и аутоиммунитета в заболевании. Однако эти результаты не были воспроизведены в недавнем метаанализе ассоциаций по всему геному [29]. Полногеномное ассоциативное исследование, проведенное T. Zayats с коллегами [107] у 478 пациентов с СДВГ и 880 человек контрольной группы не обнаружили SNP на пороге значимости. Однако дополнительный анализ обнаружил связьСДВГ с SNP генами, участвующими в эпигенетической регуляции, клеточной адгезии и воспалении. S.deJong с коллегами [28] исследовали геномное перекрытие между СДВГ и другими психическими расстройствами у 318 человек, 93 из которых имели диагноз СДВГ. Они обнаружили аналогичную генетическую сигнатуру между СДВГ и депрессией в генах, связанных с воспалением. R.H. Segman с коллегами [91] исследовали роль полиморфизма вариабельного числа тандемных повторов гена антагониста рецептора IL-1 в риске формирования СДВГ. Они оценили выборку из 86 детей с СДВГ и обнаружили связь между аллелем с четырьмя повторами и повышенным риском СДВГ, а также связь между аллелем с двумя повторами и сниженным риском. IL-1 был выбран неслучайно. Ранее было показано, что данный интерлейкин модулирует катехоламинергическую передачу у мышей [54]. Однако те же результаты не были воспроизведены на большей выборке [63].

Интересно, что полногеномные ассоциативные исследования показали, что вариации в генах, которые кодируют белки, участвующие в воспалительной реакции, например, ADAM23, YWHAZ, EIF2S2, IL6, EIF3H, ZBTB16 и TRIM36, связаны с повышенным риском СДВГ [28, 107]. Выявлена также ассоциация аллелей генов цитокинов CNTFR, NFIL-3, TNF-α, IL-1Ra, IL-6, IL-16 с СДВГ, что указывает на роль воспаления в патогенезе расстройства [2].

И хотя большое количество генетических исследований предоставляют доказательства роли воспаления в развитии СДВГ, важно учитывать, что между применяемыми методологиями существуют большие различия. Кроме того, нет единого мнения о том, какие гены, связанные с воспалением, приводят к формированию симптомокомплекса СДВГ. Возможным объяснением этого является тот факт, что СДВГ — это расстройство с чрезвычайно гетерогенной генетической структурой и клиническими проявлениями.

2. Биохимические маркеры нейровоспаления

Окислительный стресс — это состояние, вызванное нарушением баланса между антиоксидантами и оксидантами в клетках. Дисбаланс развивается в результате неправильного функционирования антиоксидантной системы или избыточного образования активных форм кислорода (АФК). Окислительный стресс в головном мозге может привести к нарушению целостности нейронов, поскольку мозг богат полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК), которые очень восприимчивы к окислению, производя АФК [21, 94]. Это состояние может вызвать окислительное повреждение нейронов, богатых митохондриями. Последние регулируют окислительно-восстановительное процессы, ионный гомеостаз, апоптоз, клеточную передачу сигналов и вырабатывают АТФ, отражающую энергетическое состояние клетки. Избыток выработки АФК, вызывая биоэнергетические нарушения, приводит к гибели клеток или ряду расстройств, включая нейродегенеративные и психические заболевания [23, 69, 95].

Эти АФК, кроме того, могут служить субстратами других ферментов для создания дополнительных типов АФК, таких как образование HOCl из H2O2 с помощью миелопероксидазы (MPO). Клеточные системы и ферменты, включая систему глутатиона (GSH) и тиоредоксина (Trx), вместе с пероксиредоксинами (T/Prx) уравновешивают выработку АФК. Кроме того, повышенные уровни АФК активируют ядерный фактор транскрипции, который связывается с элементом, отвечающим за антиоксидантный ответ, и координированно активирует батарею детоксицирующих/защитных генов. Окислительный стресс влияет на циклический гуанозинмонофосфат (cGMP), представляющий собой циклический нуклеотид, полученный из гуанозинтрифосфата (GTP). cGMP действует как вторичный мессенджер во многом подобно циклическому АМФ. Его наиболее вероятным механизмом действия является активация внутриклеточных протеинкиназ в ответ на связывание непроницаемых через мембрану пептидных гормонов с внешней поверхностью клетки, передача сигналов через его влияние на продукцию оксида азота (NO), его очистку и на рецептор NO — sGC [37], как это представлено в Рис.1.

Митохондриальная дисфункция, генетические факторы и факторы окружающей среды могут вызывать окислительный стресс, а воспаление становится нейропротекторным ответом на различные типы повреждения тканей [27]. Окислительный же стресс, в свою очередь, модифицирует воспалительную реакцию, таким обра-

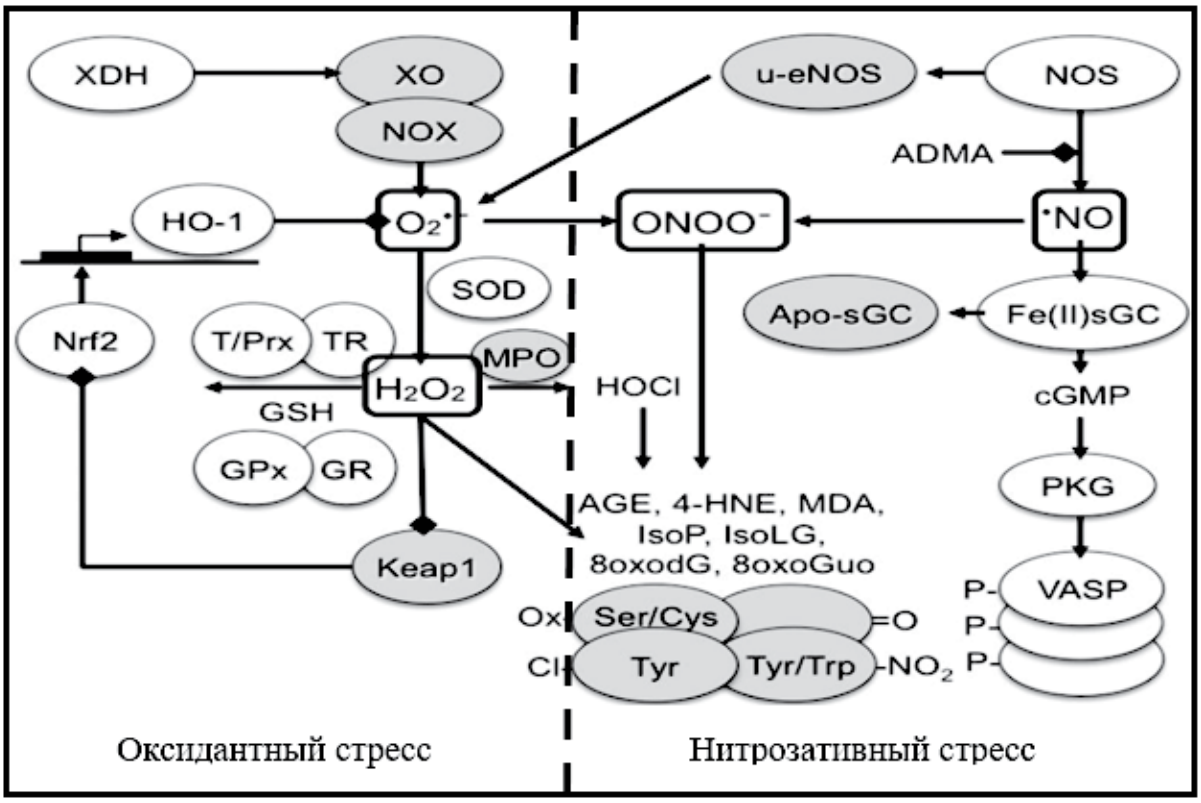

Рис. 1. Химические превращения при окислительном стрессе [37]
Fig. 1. Chemical transformations under oxidative stress

Окислительный стресс условно подразделяется на взаимосвязанные между собой оксидантный и нитрозативный. Слева представлена схема развития оксидантного, справа — нитрозативного стресса. cGMP- циклический гуанозинмонофосфат; GSH — глутатион; H2O2 — перекись водорода; HOCl — хлорноватистая кислота; MPO — миелопероксидаза; NOS — синтаза оксида азота; NOX — НАДФН-оксидаза; RNS — активные формы азота; АФК — активные формы кислорода; rGC — растворимая гуанилатциклаза; XO — ксантиноксидаза; Nrf2 — ядерный фактор транскрипции, который связывается с элементом, отвечающим за антиоксидантный ответ, и координированно активирует батарею детоксицирующих/защитных генов; sGC — растворимая гуанилатциклаза, единственный известный рецептор азотной кислоты); NO — оксид азота, растворимый, полностью внутриклеточный.

зом, что при окислительно-восстановительном балансе воспалительная реакция становится защитным механизмом, приобретая черты патологического равновесия. Так, при окислительно-восстановительном дисбалансе сигнальные пути, модулирующие иммунную систему, изменяются, что приводит к нарушению регуляции иммунного ответа [97]. В хроническом состоянии окислительного стресса белки и липиды окисляются, а ДНК повреждается. АФК также могут приводить к активации астроцитов и микроглии. Высокие концентрации АФК стимулируют интенсивную секрецию провоспалительных хемокинов и цитокинов, создавая порочный круг своеобразного «аутонейровоспаления» [27, 97].

Развитие нейрона опирается на градиенты концентрации специфических хемоаттрактантных факторов, а также на поддержку миграции глиальными клетками в соответствующие места [6]. В процессе нейроонтогенеза глиальные клетки формируют радиальные глиальные направляющие, позволяющие нейронам перемещаться в соответствующие зоны коры. Глиальные клетки и сам процесс миграции нейронов очень чувствительны к воспалительной среде, поскольку изменения воспалительных маркеров меняют градиенты хемоаттрактанта и, как следствие, — функционирование глиальных клеток [61]. Микроглия относится к первичным иммунокомпетентным клеткам центральной нервной системы (ЦНС). Первоначально считалось, что они в первую очередь участвуют в патологических состояниях, таких как реакция на инфекцию и повреждение головного мозга, но теперь ясно, что микроглия выполняет множество дополнительных функций в мозге, включая сокращение синапсов, фагоцитоз нейронов и формирование функциональных сетей мозга во время развития [25, 35]. В моделях активации материнского иммунитета (МИА) у грызунов функциональность микроглии и астроцитов изменяется при воспалительных состояниях

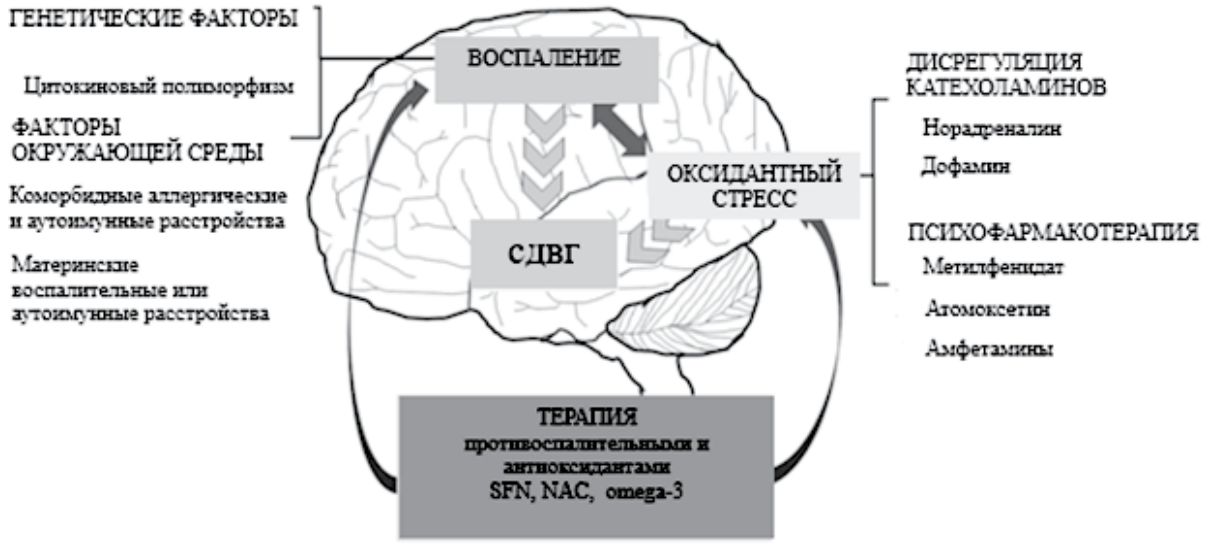

Рисунок 2. Роль воспаления и окислительного стресса в патофизиологи СДВГ и потенциальные возможности адъювантной терапии[57]
Figure 2. The role of inflammation and oxidative stress in the pathophysiology of ADHD and the potential for adjuvant therapy

Неблагоприятные факторы внешней среды и генетические факторы, катехоламинергическая дисрегуляция и фармакологическое лечение могут создать порочный круг, вызывая воспаление и окислительный стресс, что способствует усилению симптомов. SFN — сульфорамин; NAC — N-ацетилцистеин.

[60]. Эти изменения, наряду с воспалением, непосредственно воздействующим на нервные клетки-предшественники, могут влиять на развитие нейронов, вызывая поведение, часто ассоциируемое с СДВГ: гиперактивность и тревога.

Многочисленные исследования позволили выделить ключевые факторы нейровоспаления при СДВГ. Так, были обнаружены более высокие уровни этана, маркера неинвазивного измерения окислительного распада n-3PUFAs у пациентов с СДВГ [85]. Кроме того, у детей с СДВГ наблюдалось повышение содержания малоновогодиальдегида (MDA) [12, 13]. Более того, уровни MDA в плазме у детей и подростков с СДВГ значимо превышали группу контроля [16]. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало, что у детей с СДВГ отмечается интенсивное повреждение ДНК, маркером которого считается повышенный уровень 8-оксо-7,8-дигидрогуанина (8-oxoG) [19]. Также у детей с СДВГ отмечалось увеличение перекисного окисления липидов, оцениваемое с использованием акролеин-лизина в образцах мочи [50]. Кроме того, изменения уровня ксантиноксидазы (XO) в плазме были значительно выше у пациентов с СДВГ [17].

В метаанализе клинических исследований у пациентов с СДВГ было обнаружено усиление окислительного стресса [48]. Более того, TOS и OSI оказались повышены у детей с СДВГ [93]. Значимых различий уровней TOS и OSI в сыворотке у взрослых с СДВГ не обнаружено [49]. У крыс со спонтанной гипертензией (SHR), используемых в качестве модели животных для СДВГ, было продемонстрировано увеличение продукции АФК, измеренное с использованием 20-70-дихлорфлуоресцеиндиацетата (DCFH-DA), в стриатуме, гиппокампе и коре [57]. У детей с СДВГ было обнаружено повышение уровня MDA в плазме и уровня 8-OHdG в моче [103]. Наконец, уровни MDA и свободных сульфгидрильных групп в селезенке были выше у 5-недельных крыс линии SHR, чем у контрольной группы [52]. Недавно было показано, что оценка сывороточных уровней гидропероксида, еще одного маркера окислительного стресса, выше у детей дошкольного возраста с СДВГ [51].

У детей с СДВГ наблюдалось и развитие нитрозативного стресса, сопровождаемого повышением уровня оксида азота (NO) и нарушение баланса оксидантов и антиоксидантов [5]. У крыс линии SHR нарушенное неизбирательное внимание было улучшено с помощью ингибитора синтазы оксида азота (NOS) метилового эфира l-нитро-аргинина (l-NAME) [4]. Относительно уровня NO в крови при СДВГ имеются противоречивые данные. В одном исследовании сообщается о снижении уровня NO при СДВГ [102], в другом — о повышении [16]. Кроме того, изменения уровня NOS в плазме оказались значительно выше у пациентов с СДВГ, чем в группе контроля [17]. В некоторых исследованиях сообщается [57], что в ряде случаев традиционные препараты для лечения СДВГ, метилфенидат, амфетамины и атомоксетин, могут усилить выраженность окислительного стресса и, напротив, дополнение

терапии СДВГ антиоксидантами способствует положительной клинической динамике.

Таким образом, окислительный стресс и нейровоспаление представляют собой сосуществующие и взаимосвязанные механизмы. Патофизиология СДВГ связана с окислительным стрессом и нейровоспалением из-за дисбаланса между окислителями и антиоксидантами, катехоламинергическойдисрегуляцией, лекарственными препаратами, используемыми для терапии синдрома дефицита внимания, генетическими факторами и факторами окружающей среды (Рис.2). И все эти факторы могут вызывать окислительный стресс и нейровоспаление, чтов ряде случае может еще больше усиливать симптомы синдрома дефицита внимания.

3. Коморбидность с воспалительными и аутоиммунными расстройствами

К настоящему времени накопилось множество данных, отраженных в метаанализах и аналитических обзорах, о высоком уровне коморбидности СДВГ с воспалительными и аутоиммунными расстройствами. К примеру, C. Miyazaki с коллегами [66] провели систематический обзор и метаанализ более чем 61 000 детей (около 8 000 пациентов с СДВГ) для оценки связи с аллергической реакцией. Они обнаружили, что пациенты с СДВГ чаще страдают астмой, аллергическим ринитом, атопическим дерматитом и аллергическим конъюнктивитом по сравнению с детьми без СДВГ. Аналогичные результаты были получены J.V. Schans с коллегами [88]. Проведя систематический обзор и метаанализ, изучающий сочетание атопии и СДВГ, авторы отметили более высокую распространённость астмы, экземы и ринита у пациентов с СДВГ по сравнению с группой контроля. Проспективное когортное исследование, проведенное с участием более 23 000 пациентов, показало, что личный и материнский анамнез аутоиммунных заболеваний также связаны с повышенным риском СДВГ [75]. Среди аутоиммунных заболеваний отмечались тиреотоксикоз, сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный гепатит, псориаз и болезнь Бехтерева. Поперечные исследования также выявили более высокую распространенность псориаза у пациентов с СДВГ [44].

Более частое сочетание СДВГ с воспалительными и аутоиммунными расстройствами может указывать на ряд основных механизмов, включая измененный иммунный ответ, общую генетику и связи с патологическими экзогенными факторами. Предполагалось, что повышенное высвобождение цитокинов вследствие воспалительного процесса может влиять на функционирование префронтальной коры [14], центральное звено управляющих функций при СДВГ. Кроме того, подчеркивалось, что в формирование симптомокомплекса СДВГ может быть результатом усиленной воспалительной реакции центральной нервной системы у плода, вызванной воспалением у матери, например, при аллергии или аутоиммунных заболеваниях в период беременности. Распространенное сочетание СДВГ и воспалительных заболеваний также может объяснить связь, обнаруженную между СДВГ у потомства и применением ацетаминофена во время беременности [105].

Экспериментальные данные развития нейровоспаления у лабораторных животных

Изменение состояния периферического воспаления наблюдается при ряде нарушений развития нервной системы [55, 70], включая синдром дефицита внимания с гиперактивностью. В пользу данного постулата свидетельствуют наблюдения за поведенческими реакциями и реакцией нервной системы у лабораторных животных моделей с материнальной (материнской) иммунной активацией, MIA (Рис.3). В этих исследованиях отмечались отклонения в поведении, характерные для СДВГ: гиперактивность, импульсивность и невнимательность. Наряду с поведенческими изменениями, перинатальное воздействие воспаления связано с изменениями в структурах головного мозга, соответствующими тем, которые наблюдаются при нейровизуализирующих исследованиях пациентов с СДВГ. Так, в моделях перинатального воздействия воспаления на животных наблюдалось уменьшение объема коркового серого вещества и уменьшение объема областей коры, связанных с нейрофизиологией СДВГ, включая префронтальную кору и переднюю поясную кору [31]. В дополнение к структурным изменениям у пациентов с СДВГ наблюдаются изменения в нейротрансмиттерных системах, включая дофаминергическую, серотонинергическую, глутаматергическую и ГАМКергическую системы [31]. Модели на животных предоставляют убедительные доказательства того, что развитие и функция этих нейротрансмиттерных систем чувствительны к воздействию внутриутробного воспаления. Перинатальное воздействие воспаления вызывало изменения в рецепторах, ферментах и состоянии гомеостаза соответствующих нейротрансмиттеров. В то время как СДВГ функционально характеризуется снижением доступного дофамина в синапсах, дисфункция других нейротрансмиттерных систем может модулировать функцию дофаминовой системы. Серотонин, глутамат и ГАМК модулируют передачу дофамина, и предполагается, что здесь они также играют важную роль. Если одна или все эти системы изменены, это может привести к аберрантной передаче дофамина [31].

Представляют интерес экспериментальные данные о развитии нейровоспаления на фоне приема традиционной терапии СДВГ. Так, было продемонстрировано, что лечение метилфенидатом увеличивает вероятность развития окислительного стресса: в мозге молодых крыс длительное лечение метилфенидатом повышало интенсивность окислительного стресса, что оценивалось по тиобарбитуровой кислоте (TBARS) и образованию карбонилов белка [59]. Кроме того, воздействие метилфенидата на полосатое тело молодых и взрослых крыс приводило к более интенсивным процессам повреждения ДНК [3]. С другой сторо-

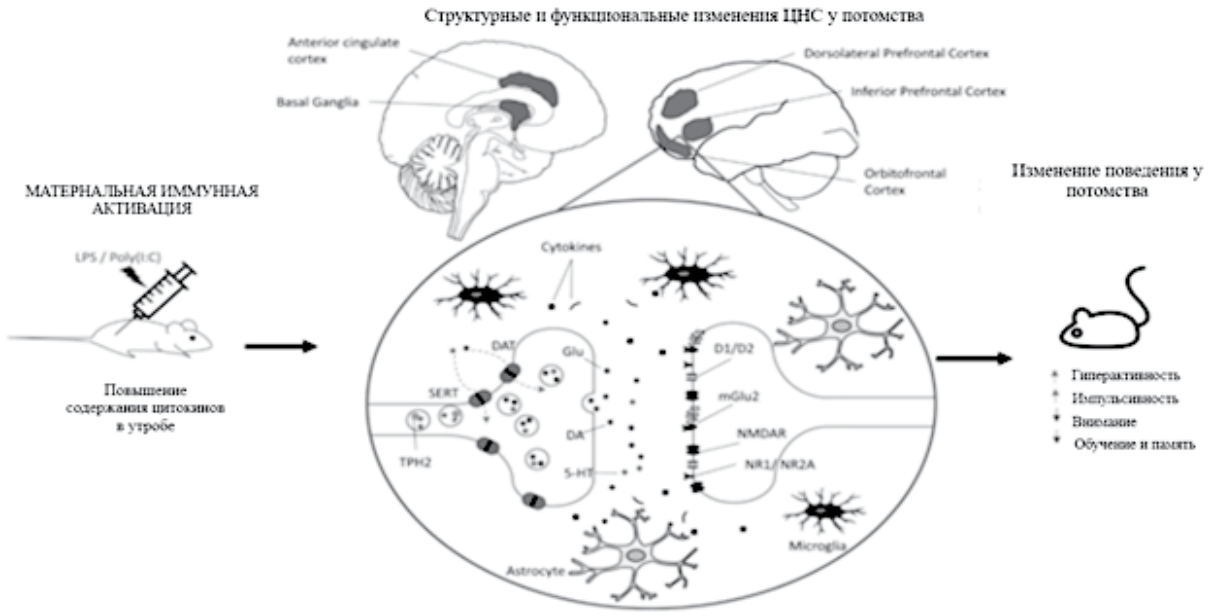

Рисунок 3. Биологические и поведенческие реакции потомства лабораторных животных на экспериментальных моделях инициированного перинатального воспаления [31]
Figure 3. Biological and behavioral responses of offspring of laboratory animals in experimental models of initiated perinatal inflammation

Рассматриваются биологические и поведенческие изменения у потомства, рожденного от матерей (самок крыс), которым вводили липополисахарид (LPS) или полиинозиновую: полицитидиловую кислоту (PolyI:C). Активация материнского иммунитета (MIA) посредством LPS или Poli I:C приводит к увеличению внутриутробных цитокинов, изменяющих воспалительную среду развивающегося потомства. В результате MIA структурные изменения объема серого вещества наблюдаются в базальных ганглиях, дорсолатеральной, префронтальной, передней поясной, нижней префронтальной и орбитофронтальной коре. Функциональные изменения, наблюдаемые у потомков с MIA, включают изменения гомеостатических уровней нейротрансмиттеров серотонина (5-HT), дофамина (DA) и глутамата (Glu). Кроме того, наблюдаются изменения функционаирования транспортеров обратного захвата серотонина (SERT) и переносчиков дофамина (DAT), дофаминовых рецепторов (D1/D2), метаботропных рецепторов глутамата (mGlu2), ионотропных рецепторов глутамата (NR1/NR2A) и рецепторов NMDA. Обнаруженные биологические изменения связаны с повышенной гиперактивностью и импульсивностью наряду со снижением внимания, обучения и памяти.

ны, было показано, что хроническое воздействие метилфенидата на мозг молодых крыс приводит к увеличению митохондриальных комплексов [36]. Более того, длительное или кратковременное лечение метилфенидатом изменяло активность ферментов супероксиддисмутазы и каталазы в мозге молодых крыс [41].

Введение метилфенидата молодым крысам в остром опыте увеличивало продукцию супероксида субмитохондриальными частицами в мозжечке и гиппокампе [40]. В префронтальной коре ювенильных крыс длительное лечение метилфенидатом вызывало повреждение белков и усиление окислительного стресса и перекисного окисления липидов [90].

Наконец, введение высоких доз метилфенидата взрослым крысам вызывало окислительное повреждение, снижало активность восстановленного глутатиона, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы (GR) и провоцировало нейродегенерацию в коре головного мозга и гиппокампе [71]. Интересно, что в коре и гиппокампе крыс, получавших метилфенидат, обнаружены повышенные уровни малоновогодиальдегида и сниженные- супероксиддисмутазы [33]. Отмечалось, что часто наблюдается автоокисление катехоламинов (дофамина и норадреналина) с образованием активных форм кислорода [39, 72], которые, в свою очередь, запускают окислительное повреждение ДНК и приводят к гибели клеток [73, 99].

Известно, что лечение атомоксетином повышает уровень внеклеточных катехоламинов [15, 100]. J.C. Corona с коллегами [23] высказали предположение, что атомоксетин может вызывать увеличение цитозольных и митохондриальных активных форм кислорода, которые, в свою очередь, способны привести к повреждению митохондрий игибели клеток. Однако точная связь между автоокислением катехоламинов и развитием окислительного стресса при СДВГ остается неясной. Возможно, оба эти процесса вовлечены в патофизиологию СДВГ.

Однако все эксперименты, сопровождающиеся введением метилфенидата и атомоксетина, проводились у животных, одни в острых введениях, другие в длительных, где доза препаратов превышала терапевтические дозу. Поэтому экстраполи-

ровать полученные данные на пациентов с СДВГ нельзя. Необходимы клинические исследования у детей и взрослых с СДВГ, сопровождаемые изучением динамики маркеров нейровоспаления на фоне проводимого специфического лечения.

Когда оценивались исследования взаимосвязи между СДВГ и воспалением, считалось, что воспалительные цитокины влияют на триптофановые и дофаминовые пути, которые играют важную роль в этиологии СДВГ [2]. Известно, что цитокин IL-1β представляет собой молекулу, экспрессируемую в головном мозге, которая регулирует рост нейронов в перинатальный период и играет роль в дифференцировке мезэнцефальных клеток-предшественников в дофаминергические нейроны [91]. IL-1β также повышает интенсивность обмена норадреналина и серотонина в гипоталамусе и префронтальной коре [106]. Исследование, оценивающее уровень IL-1β в сыворотке, показало, что его уровень был выше в группе с СДВГ, чем у здоровых [104]. Однако в другом исследовании, изучающем взаимосвязь между окислительным стрессом и СДВГ, уровни IL-1β в плазме не различались между СДВГ и группой контроля [103]. Другое исследование, проведенное R.D. Oades с коллегами [78] показало, что уровень IL -1β был ниже, чем в контрольной группе, но эта разница не была статистически значимой.

IL-6 относится к плейотропным цитокинам и секретируется различными клетками, включая лимфоциты, макрофаги, остеобласты, гладкомышечные клетки, нейроны, микроглию и астроциты. Было показано, что IL-6 регулирует экспрессию нейротрофинов, циркадный ритм и потребление пищи, а также процессы обучения и памяти [10]. Экспериментальные исследования на грызунах показали, что введение IL-6 снижает уровень дофамина в головном мозге [106]. Кроме того, у крыс со спонтанной гипертензией наблюдался повышенный уровень IL-6 в сочетании со сниженным объемом медиальной префронтальной коры и активацией дофаминовых рецепторов D2 [52].

Тем не менее, и другие психические расстройства, включая шизофрению, биполярное расстройство и большую депрессию, также были связаны с повышенным уровнем IL-6 [38]. Примечательно, что у пациентов с СДВГ обнаруживалась высокая частота сопутствующих заболеваний, преимущественно, с расстройствами настроения [86, 89],и было показано, что наличие СДВГ у детей повышает риск развития психоза во взрослом возрасте [77]. В некоторых исследованиях, в которых изучалась взаимосвязь между уровнем IL-6 в сыворотке и СДВГ, уровень IL-6 был выше в группе с СДВГ [26, 30]. В другом исследовании, в котором анализировались окислительный стресс и изменения иммунной системы при СДВГ, уровни IL-6 в группе СДВГ не отличались от таковых в контрольной группе [103]. Точно так же не было обнаружено различий содержания IL-6 между группой СДВГ и группой контроля [32]. Метаанализ, проведенный B. Misiak с коллегами [64], подтвердил данные об участии интерлейкинов, в частности IL-6, в патогенезе СДВГ. Однако авторы метаанализа высказали некоторые сомнения в специфичности патогенетической роли IL-6 в этиологии СДВГ, допуская, что результаты их исследования могут отражать влияние сопутствующих психических расстройств, которые не оценивались в исследованиях, включенных в метаанализ, или лежащих в их основе общих для СДВГ и коморбидных расстройств механизмов. К тому же, важно отметить, что различные цитокины могут быть вовлечены в патофизиологию ожирения [68]. В свою очередь, люди с СДВГ склонны к ожирению [58] и имеют общие варианты генов риска с пациентами, страдающими ожирением [29].Поэтому нельзя исключать, что повышенные уровни IL-6, о которых сообщалось в мета-анализе B. Misiak с коллегами[64], отражают эффекты избыточного веса или ожирения.

Провоспалительные цитокины TNF-α и IL-6, вызывают активацию рецепторов глутамата и уменьшают эффекты глицина и гамма-аминомасляной кислоты. В то время как IL-6 и TNF-α в нормальных условиях защищают нейроны и глиальные клетки от токсичности, вызванной глутаматом. В случае гипоксии содержание этих цитокинов повышается и, напротив, вызывает повреждение нейронов головного мозга [78]. Сообщалось, что повышенные уровни IL-6 могут изменять функциональные связи развивающегося мозга и влиять на управляющие сети внимания и формирование памяти посредством воздействия на нейрогенез и синаптическую пластичность в префронтальной коре и гиппокампе [34, 46]. Факт снижения уровней TNF-α у субъектов с СДВГ представляется интересным в свете противоположных результатов, полученных при других психических расстройствах [38]. Сниженные уровни TNF-α наблюдались в префронтальной коре, гиппокампе и стриатуме крыс со спонтанной гипертензией [57]. С другой стороны, у нокаутных TNF-α мышей было обнаружено нарушение обучения и плохое запоминание в тесте на новый объект [7]. Исследования, проведенные у пациентов, также показывают, что TNF-α может быть вовлечен в когнитивные процессы [11]. Например, C. Beste с коллегами [9] показали, что полиморфизм TNF-α rs1800629 влияет на механизмы выбора внимания и действия у здоровых участников. Кроме того, одно исследование, проведенное R.D. Oades с коллегами [78], продемонстрировало, что более низкие уровни TNF-α связаны с большей вариабельностью времени реакции в тесте непрерывной производительности, которым принято измерять невнимательность.

Во многих исследованиях изучалась взаимосвязь между интерлейкинами IL-6, IL-1β и TNF-α при СДВГ. В одном исследовании обнаружено, что уровни IL-6 в сыворотке повышены у людей с СДВГ [26] в другом — уровень IL-6 в плазме был значительно выше в группе с СДВГ, тогда как уровень TNF-α был ниже [18]. А в исследовании P. Xiang-Dong с коллегами [104] было показало, что уровень IL-1β в сыворотке был выше в

Рис. 4. Влияние активности тучных клеток на формирование СДВГ [98]
Fig. 4. Influence of mast cell activity on the formation of ADHD

СДВГ — синдром дефицита внимания с гиперактивностью; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов; MCP-1 — макрофагальный воспалительный белок-1; TNF-α – фактор некроза опухоли альфа; CCL2 — хемокин; CXCL/R — хемокиновыйлиганд/рецептор; IL-6 — интерлейкин 6; CRH — кортикотропин-рилизинг-гормон; TLR, Toll-подобный рецептор; PAR2 — активируемый протеазой рецептор 2; NF-κB — транскрипционный фактор; MMPs — протеазы тучных клеток; ГГН — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ROS — активные формы кислорода.

группе с СДВГ, чем у здоровых людей, в то время как уровень TNF-α в сыворотке был ниже в группе с СДВГ. Риск СДВГ повышается у лиц, несущих 4 повторяющихся аллеля IL-1Ra, и снижается у лиц, несущих 2 повторяющихся аллеля в генетическом исследовании интерлейкина IL-1 [91]. На основании полученных результатов исследования роли воспаления в формировании СДВГ была создана модель, которая, опираясь на экспериментальные исследования на крысах, описывала изменение уровня некоторых цитокинов в головном мозге [57].

S. Dursun с коллегами [32] провели систематический обзор и метаанализ исследований, сравнивающих уровни цитокинов в сыворотке или плазме у детей и взрослых с СДВГ и здоровых людей. Из 1844 выявленных публикаций было включено 10 исследований. По результатам метаанализа уровни интерлейкина IL-6 оказались действительно значительно выше у участников в возрасте до 18 лет. В свою очередь, уровни фактора некроза опухоли-α (TNF-α) были значительно ниже у субъектов с СДВГ по сравнению со здоровым контролем. Таким образом, результаты исследований показывают, что IL-6, IL-1β и TNF-α могут играть ключевую роль в патогенезе СДВГ.

На основании накопленных данных была создана модель, описывающая механизм влияния нейровоспаления на формирование СДВГ (Рис.4).

В ней описывается связь между СДВГ и тучными клетками, которые принято относить к первичным звеньям воспалительных реакций[98]. Тучные клетки могут приводить к формированию симптомокомплекса СДВГ с помощью следующих механизмов: избирательное высвобождение воспалительных факторов, взаимодействие с глией через CD40L, TLR2/TLR4, гистаминовый рецептор, PAR2, CXCR4/CXCL12, систему комплемента, протеазы тучных клеток, MMPs и NF-κB, вызывая повреждение нейронов, активируя гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и приводя к повреждению гематоэнцефалического барьера [98].

Заключение. В последние годы растет интерес к нейровоспалению как к одному из патогенетических факторов психических расстройств. При СДВГ обнаружен высокий уровень коморбидности с воспалительными и аутоиммунными расстройствами, выделены сывороточные биомаркеры, обнаружены генетические предпосылки. Высокая частота встречаемости СДВГ и воспалительных заболеваний предполагает ряд основных механизмов, включая измененный иммунный ответ и общие генетические и биологические предикты. Биомаркеры, выделенные у пациентов с СДВГ, дают противоречивые результаты в некоторых частных вопросах, которые, безусловно требуют уточнения. Но в целом обнаруживают, что усиление воспаления на ранних этапах развития,

по-видимому, связано с фенотипом СДВГ. СДВГ, как принято считать, — наследственное заболевание; следовательно, можно ожидать, что у пациентов присутствуют полиморфизмы генов, связанных с воспалением. Хотя некоторые исследования обнаружили эту связь, нет единого мнения о том, какие именно гены затронуты. Подводя итог, можно сказать, что имеются указания на роль иммунной системы в патофизиологии СДВГ. Однако, для подтверждения этой гипотезы все еще необходимы хорошо спланированные исследования, включающие разделение по возрасту, полу, подтипам СДВГ при изучении как генетических предиктов воспаления, так и биомаркеров окислительного стресса, уровня содержания моноаминов и соответствия этих изменений особенностям формирования когнитивного дефицита и поведенческих реакций.

Тот факт, что применение традиционных для лечения СДВГ препаратов (метилфенидат, атомоксетин) в экспериментальных исследованиях над лабораторными животными способно усиливать состояние окислительного стресса, требует дополнительных исследований. В связи с этим, создание алгоритма диагностики нейровоспаления, дополнительные исследования влияния препаратов для терапии СДВГ на состояние окислительного стресса позволят значительно повысить эффективность реабилитационных мероприятий.

Литература / References

1. *Allan SM, Rothwell NJ. Cytokines and acute neurodegeneration. Nat Rev Neurosci. 2001;2:734–744. doi: 10.1038/35094583.*
2. *Anand D, Colpo GD, Zeni G, Zeni CP, Teixeira AL. Attention-deficit/ hyperactivity disorder and inflammation: what does current knowledge tell us? A systematic review. Front. Psychiatry. 2017;8:228. doi: 10.3389/ fpsyt.2017.00228.*
3. *Andreazza AC, Frey BN, Valvassori SS, Zanotto C, Gomes KM, et al. DNA damage in rats after treatment with methylphenidate. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2007;31:1282–1288. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.05.012.*
4. *Aspide R, Gironi Carnevale UA, Sergeant JA, Sadile AG. Non-selective attention and nitric oxide in putative animal models of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. Behav. Brain Res. 1998;95:123–133. doi: 10.1016/s0166-4328(97)00217-9.*
5. *Avcil S, Uysal P, Yenisey Ç, Abas BI. Elevated Melatonin Levels in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Relationship to Oxidative and Nitrosative Stress. J Atten Disord. 2021;25(5):693-703. doi: 10.1177/1087054719829816.*
6. *Barry DS, Pakan JM, McDermott KW. Radial glial cells: key organisers in CNS development. Int J Biochem Cell Biol. 2014;46:76–79. doi: 10.1016/j.biocel.2013.11.013.*
7. *Baune BT, Wiede F, Braun A, Golledge J, Arolt V, Koerner H. Cognitive dysfunction in mice deficient for TNF- and its receptors. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2008 O;147B(7):1056-1064. doi: 10.1002/ajmg.b.30712.*
8. *Becker K, El-Faddagh M, Schmidt MH, Esser G, Laucht M. Interaction of dopamine transporter genotype with prenatal smoke exposure on ADHD symptoms. J Pediatr. 2008;152(2):263-269. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.07.004.*
9. *Beste C, Baune BT, Falkenstein M, Konrad C. Variations in the TNF-α gene (TNF-α -308G→A) affect attention and action selection mechanisms in a dissociated fashion. J Neurophysiol. 2010;104(5):2523-2531. doi: 10.1152/jn.00561.2010.*
10. *Borovcanin, M.M., Jovanovic, I., Radosavljevic, G., Pantic, J., Janicijevic, S.M., et al. Interleukin-6 in schizophrenia-is there a therapeutic relevance? Front. Psychiatry. 2017;8:221. doi: 10.3389/ fpsyt.2017.00221.*
11. *Bourgognon JM, Cavanagh J. The role of cytokines in modulating learning and memory and brain plasticity. Brain Neurosci Adv. 2020;4:2398212820979802. doi: 10.1177/2398212820979802.*
12. *Bulut M, Selek S, Gergerlioglu HS, Savas HA, Yilmaz HR, et al. Malondialdehyde levels in adult attention-deficit hyperactivity disorder. J Psychiatry Neurosci. 2007;32(6):435-438.*
13. *Bulut M, Selek S, Bez Y, Cemal Kaya M, Gunes M, et al. Lipid peroxidation markers in adult attention deficit hyperactivity disorder: new findings for oxidative stress. Psychiatry Res. 2013;209(3):638-642. doi: 10.1016/j.psychres.2013.02.025.*
14. *Buske-Kirschbaum A, Schmitt J, Plessow F, Romanos M, Weidinger S, Roessner V. Psychoendocrine and psychoneuroimmunological mechanisms in the comorbidity of atopic eczema and attention deficit/ hyperactivity disorder. Psychoneuroendocrinology. 2013;38(1):12-23. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.09.017.*
15. *Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. Neuropsychopharmacology. 2002;27(5):699-711. doi: 10.1016/S0893-133X(02)00346-9.*
16. *Ceylan M, Sener S, Bayraktar AC, Kavutcu M. Oxidative imbalance in child and adolescent patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010;34(8):1491-1494. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.08.010.*
17. *Ceylan MF, Sener S, Bayraktar AC, Kavutcu M. Changes in oxidative stress and cellular immunity*

serum markers in attention-deficit/hyperactivity disorder. Psychiatry Clin Neurosci. 2012;66(3):220-6. doi: 10.1111/j.1440-1819.2012.02330.x.

18. *Chang JP, Mondelli V, Satyanarayanan SK, Chiang YJ, Chen HT, Su KP, Pariante CM. Cortisol, inflammatory biomarkers and neurotrophins in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in Taiwan. Brain Behav Immun. 2020;88:105-113. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.017.*
19. *Chovanová Z, Muchová J, Sivonová M, Dvoráková M, Zitnanová I, et al. Effect of polyphenolic extract, Pycnogenol, on the level of 8-oxoguanine in children suffering from attention deficit/hyperactivity disorder. Free Radic Res. 2006;40(9):1003-1010. doi: 10.1080/10715760600824902.*
20. *Chudal R, Brown AS, Gyllenberg D, Hinkka-Yli-Salomäki S, Sucksdorff M, et al. Maternal serum C-reactive protein (CRP) and offspring attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Eur Child Adolesc Psychiatry. 2020;29(2):239-247. doi: 10.1007/s00787-019-01372-y.*
21. *Cobley JN, Fiorello ML, Bailey DM. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. Redox Biol. 2018;15:490-503. doi: 10.1016/j.redox.2018.01.008*
22. *Corona JC, Duchen MR. Impaired mitochondrial homeostasis and neurodegeneration: towards new therapeutic targets? J BioenergBiomembr. 2015;47(1-2):89-99. doi: 10.1007/s10863-014-9576-6.*
23. *Corona JC, Carreon-Trujillo S, Gonzalez-Perez R, Gomez-Bautista D, Vazquez-Gonzalez D, et al. Atomoxetine produces oxidative stress and alters mitochondrial function in human neuron-like cells. Sci. Rep. 2019; 9:13011. doi: 10.1038/s41598-019-49609-9.*
24. *Cortese S. The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): what every clinician should know. Eur J Paediatr Neurol. 2012;16(5):422-433. doi: 10.1016/j.ejpn.2012.01.009.*
25. *Cunningham CL, Martínez-Cerdeño V, Noctor SC. Microglia regulate the number of neural precursor cells in the developing cerebral cortex. J Neurosci. 2013;33(10):4216-4233. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3441-12.2013.*
26. *Darwish AH, Elgohary TM, Nosair NA. Serum Interleukin-6 Level in Children With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). J Child Neurol. 2019;34(2):61-67. doi: 10.1177/0883073818809831.*
27. *de Araújo Boleti AP, de Oliveira Flores TM, Moreno SE, Anjos LD, Mortari MR, Migliolo L. Neuroinflammation: An overview of neurodegenerative and metabolic diseases and of biotechnological studies. Neurochem Int. 2020;136:104714. doi: 10.1016/j.neuint.2020.104714.*
28. *de Jong S, Newhouse SJ, Patel H, Lee S, Dempster D, et al. Immune signatures and disorder-specific patterns in a cross-disorder gene expression analysis. Br J Psychiatry. 2016;209(3):202-208. doi: 10.1192/bjp.bp.115.175471.*
29. *Demontis, D., Walters, R.K., Martin, J., Mattheisen, M., Als, T.D., Agerbo, E., et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. Nat. Genet. 2019;51:63–75. doi: 10.1038/s41588-018-0269-7.*
30. *Donfrancesco R, Nativio P, Di Benedetto A, Villa MP, Andriola E, Melegari MG, et al. Anti-Yo Antibodies in Children With ADHD: First Results About Serum Cytokines. J Atten Disord. 2020;24(11):1497-1502. doi: 10.1177/1087054716643387.*
31. *Dunn GA, Nigg JT, Sullivan EL. Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder. PharmacolBiochemBehav. 2019;182:22-34. doi: 10.1016/j.pbb.2019.05.005.*
32. *Dursun S, Demirci E, Kilic E, Ozmen S. A Different View on the Etiopathogenesis of Attention-deficit Hyperactivity Disorder from an Inflammation Perspective. Clin PsychopharmacolNeurosci. 2021;19(1):145-154. doi: 10.9758/cpn.2021.19.1.145.*
33. *Dutt M, Dharavath RN, Kaur T, Chopra K, Sharma S. Differential effects of alprazolam against methylphenidate-induced neurobehavioral alterations. PhysiolBehav. 2020;222:112935. doi: 10.1016/j.physbeh.2020.112935.*
34. *Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. Int J Biol Sci. 2012;8(9):1254-1266. doi: 10.7150/ijbs.4679.*
35. *Eyo UB, Dailey ME. Microglia: key elements in neural development, plasticity, and pathology. J Neuroimmune Pharmacol. 2013;8(3):494-509. doi: 10.1007/s11481-013-9434-z.*
36. *Fagundes AO, Rezin GT, Zanette F, Grandi E, Assis LC, Dal-Pizzol F, et al. Chronic administration of methylphenidate activates mitochondrial respiratory chain in brain of young rats. Int J Dev Neurosci. 2007;25(1):47-51. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2006.11.001.*
37. *Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, Davies SS, Stocker R, Cheng D, Knight AR, et al. Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress. Antioxid Redox Signal. 2015;23(14):1144-1170. doi: 10.1089/ars.2015.6317.*
38. *Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. Mol Psychiatry. 2016;21(12):1696-1709. doi: 10.1038/mp.2016.3.*
39. *Goldstein DS, Kopin IJ, Sharabi Y. Catecholamine autotoxicity. Implications for pharmacology and therapeutics of Parkinson disease and related disorders. PharmacolTher. 2014;144(3):268-282. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.06.006.*

40. *Gomes KM, Inácio CG, Valvassori SS, Réus GZ, Boeck CR, Dal-Pizzol F, Quevedo J. Superoxide production after acute and chronic treatment with methylphenidate in young and adult rats. Neurosci Lett. 2009;465(1):95-98. doi: 10.1016/j.neulet.2009.08.060.*
41. *Gomes KM, Petronilho FC, Mantovani M, Garbelotto T, Boeck CR, Dal-Pizzol F, Quevedo J. Antioxidant enzyme activities following acute or chronic methylphenidate treatment in young rats. Neurochem Res. 2008;33(6):1024-1027. doi: 10.1007/s11064-007-9544-1.*
42. *Gustafsson HC, Sullivan EL, Battison EAJ, Holton KF, Graham AM, et al. Evaluation of maternal inflammation as a marker of future offspring ADHD symptoms: A prospective investigation. Brain Behav Immun. 2020;89:350-356. doi: 10.1016/j.bbi.2020.07.019.*
43. *Hassan W, Noreen H, Castro-Gomes V, Mohammadzai I, da Rocha JB, Landeira-Fernandez J. Association of Oxidative Stress with Psychiatric Disorders. Curr Pharm Des. 2016;22(20):2960-2974. doi: 10.2174/1381612822666160307145931.*
44. *Hegvik TA, Instanes JT, Haavik J, Klungsøyr K, Engeland A. Associations between attention-deficit/hyperactivity disorder and autoimmune diseases are modified by sex: a population-based cross-sectional study. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2018;27(5):663-675. doi: 10.1007/s00787-017-1056-1.*
45. *Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. Psychosom Med. 2009;71(2):171-186. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181907c1b.*
46. *Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. Nat Immunol. 2015;16(5):448-457. doi: 10.1038/ni.3153.*
47. *Instanes JT, Halmøy A, Engeland A, Haavik J, Furu K, Klungsøyr K. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring of Mothers With Inflammatory and Immune System Diseases. Biol Psychiatry. 2017;81(5):452-459. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.11.024.*
48. *Joseph N, Zhang-James Y, Perl A, Faraone SV. Oxidative Stress and ADHD: A Meta-Analysis. J Atten Disord. 2015;19(11):915-924. doi: 10.1177/1087054713510354.*
49. *Karababa İF, Savas SN, Selek S, Cicek E, Cicek EI, et al. Homocysteine Levels and Oxidative Stress Parameters in Patients With Adult ADHD. J Atten Disord. 2017;21(6):487-493. doi: 10.1177/1087054714538657.*
50. *Kawatani M, Tsukahara H, Mayumi M. Evaluation of oxidative stress status in children with pervasive developmental disorder and attention deficit hyperactivity disorder using urinary-specific biomarkers. Redox Rep. 2011;16(1):45-46. doi: 10.1179/174329211X12968219310873.*
51. *Kitaoka T, Morimoto M, Hashimoto T, Tsuda Y, Nakatsu T, Kyotani S. Evaluation of the efficacy of drug treatment based on measurement of the oxidative stress, using reactive oxygen metabolites and biological antioxidant potential, in children with autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder. J Pharm Health Care Sci. 2020;6:8. doi: 10.1186/s40780-020-00164-w.*
52. *Kozłowska A, Wojtacha P, Równiak M, Kolenkiewicz M, Huang ACW. ADHD pathogenesis in the immune, endocrine and nervous systems of juvenile and maturating SHR and WKY rats. Psychopharmacology (Berl). 2019;236(10):2937-2958. doi: 10.1007/s00213-019-5180-0.*
53. *Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. Am J Psychiatry. 2000;157(5):683-694. doi: 10.1176/appi.ajp.157.5.683.*
54. *Lacosta S, Merali Z, Anisman H. Influence of interleukin-1beta on exploratory behaviors, plasma ACTH, corticosterone, and central biogenic amines in mice. Psychopharmacology (Berl). 1998;137(4):351-361. doi: 10.1007/s002130050630.*
55. *Landaas ET, Johansson S, Jacobsen KK, Ribasés M, Bosch R, et al. An international multicenter association study of the serotonin transporter gene in persistent ADHD. Genes Brain Behav. 2010;9(5):449-458. doi: 10.1111/j.1601-183X.2010.00567.x.*
56. *Leffa DT, Torres ILS, Rohde LA. A Review on the Role of Inflammation in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Neuroimmunomodulation. 2018;25(5-6):328-333. doi: 10.1159/000489635.*
57. *Leffa DT, Bellaver B, de Oliveira C, de Macedo IC, de Freitas JS, et al. Increased Oxidative Parameters and Decreased Cytokine Levels in an Animal Model of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Neurochem Res. 2017;42(11):3084-3092. doi: 10.1007/s11064-017-2341-6.*
58. *Li YJ, Xie XN, Lei X, Li YM, Lei X. Global prevalence of obesity, overweight and underweight in children, adolescents and adults with autism spectrum disorder, attention-deficit hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2020;21(12):e13123. doi: 10.1111/obr.13123.*
59. *Martins MR, Reinke A, Petronilho FC, Gomes KM, Dal-Pizzol F, Quevedo J. Methylphenidate treatment induces oxidative stress in young rat brain. Brain Res. 2006;1078(1):189-197. doi: 10.1016/j.brainres.2006.01.004.*
60. *Mattei D, Ivanov A, Ferrai C, Jordan P, Guneykaya D, Buonfiglioli A, et al. Maternal immune activation results in complex microglial transcriptome signature in the adult offspring that is reversed by minocycline treatment. Transl Psychiatry. 2017;7(5):e1120. doi: 10.1038/tp.2017.80.*

61. *Métin C, Vallee RB, Rakic P, Bhide PG. Modes and mishaps of neuronal migration in the mammalian brain. J Neurosci. 2008;28(46):11746-52. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3860-08.2008.*
62. *Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. Biol Psychiatry. 2011;70(7):663-671. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.04.013.*
63. *Misener VL, Schachar R, Ickowicz A, Malone M, Roberts W, Tannock R, et al. Replication test for association of the IL-1 receptor antagonist gene, IL1RN, with attention-deficit/hyperactivity disorder. Neuropsychobiology. 2004;50(3):231-234. doi: 10.1159/000079976.*
64. *Misiak B, Wójta-Kempa M, Samochowiec J, Schiweck C, Aichholzer M, et al. Peripheral blood inflammatory markers in patients with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review and meta-analysis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2022;118:110581. doi: 10.1016/j.pnpbp.2022.110581.*
65. *Misiak B, Bartoli F, Carrà G, Stańczykiewicz B, Gładka A, Frydecka D, et al. Immune-inflammatory markers and psychosis risk: A systematic review and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology. 2021;127:105200. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105200.*
66. *Miyazaki C, Koyama M, Ota E, Swa T, Mlunde LB, Amiya RM, et al. Allergic diseases in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. BMC Psychiatry. 2017;17(1):120. doi: 10.1186/s12888-017-1281-7.*
67. *Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. Biol Psychiatry. 2013;74(1):15-25. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.01.007.*
68. *Moghbeli M, Khedmatgozar H, Yadegari M, Avan A, Ferns GA, et al. Cytokines and the immune response in obesity-related disorders. Adv Clin Chem. 2021;101:135-168. doi: 10.1016/bs.acc.2020.06.004.*
69. *Moniczewski A, Gawlik M, Smaga I, Niedzielska E, Krzek J, et al. Oxidative stress as an etiological factor and a potential treatment target of psychiatric disorders. Part 1. Chemical aspects and biological sources of oxidative stress in the brain. Pharmacol Rep. 2015;67(3):560-8. doi: 10.1016/j.pharep.2014.12.014.*
70. *Monji A, Kato TA, Mizoguchi Y, Horikawa H, Seki Y, Kasai M, et al. Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2013;42:115-121. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.12.002.*
71. *Motaghinejad M, Motevalian M, Shabab B, Fatima S. Effects of acute doses of methylphenidate on inflammation and oxidative stress in isolated hippocampus and cerebral cortex of adult rats. J Neural Transm (Vienna). 2017;124(1):121-131. doi: 10.1007/s00702-016-1623-5.*
72. *Napolitano A, Manini P, d'Ischia M. Oxidation chemistry of catecholamines and neuronal degeneration: an update. Curr Med Chem. 2011;18(12):1832-45. doi: 10.2174/092986711795496863.*
73. *Neri M, Cerretani D, Fiaschi AI, Laghi PF, Lazzerini PE, Maffione AB, et al. Correlation between cardiac oxidative stress and myocardial pathology due to acute and chronic norepinephrine administration in rats. J Cell Mol Med. 2007;11(1):156-70. doi: 10.1111/j.1582-4934.2007.00009.x.*
74. *Neuman RJ, Lobos E, Reich W, Henderson CA, Sun LW, Todd RD. Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype. Biol Psychiatry. 2007;61(12):1320-8. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.08.049.*
75. *Nielsen PR, Benros ME, Dalsgaard S. Associations Between Autoimmune Diseases and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2017;56(3):234-240.e1. doi: 10.1016/j.jaac.2016.12.010.*
76. *Nigg J, Nikolas M, Burt SA. Measured gene-by-environment interaction in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2010;49(9):863-73. doi: 10.1016/j.jaac.2010.01.025.*
77. *Nourredine M, Gering A, Fourneret P, Rolland B, Falissard B, Cucherat M, et al. Association of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Childhood and Adolescence With the Risk of Subsequent Psychotic Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2021;78(5):519-529. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.4799.*
78. *Oades RD, Dauvermann MR, Schimmelmann BG, Schwarz MJ, Myint AM. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: S100B, cytokines and kynurenine metabolism--effects of medication. Behav Brain Funct. 2010;6:29. doi: 10.1186/1744-9081-6-29.*
79. *Odell JD, Warren RP, Warren WL, Burger RA, Maciulis A. Association of genes within the major histocompatibility complex with attention deficit hyperactivity disorder. Neuropsychobiology. 1997;35(4):181-186. doi: 10.1159/000119342.*
80. *Passos IC, Vasconcelos-Moreno MP, Costa LG, Kunz M, Brietzke E, et al. Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Lancet Psychiatry. 2015;2(11):1002-1012. doi: 10.1016/S2215-0366(15)00309-0.*
81. *Pennington BF, McGrath LM, Rosenberg J, Barnard H, Smith SD, et al. Gene X environment*

interactions in reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder. Dev Psychol. 2009;45(1):77-89.
doi: 10.1037/a0014549.

82. *Pietropaolo S, Crusio WE, Feldon J. Gene-Environment Interactions in Neurodevelopmental Disorders. Neural Plast. 2017;2017:9272804.*
doi: 10.1155/2017/9272804.
83. *Pinto RQ, Soares I, Carvalho-Correia E, Mesquita AR. Gene-environment interactions in psychopathology throughout early childhood: a systematic review. Psychiatr Genet. 2015;25(6):223-233.*
doi: 10.1097/YPG.0000000000000106.
84. *Réus GZ, Fries GR, Stertz L, Badawy M, Passos IC, Barichello T, et al. The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. Neuroscience. 2015;300:141-154.*
doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.018.
85. *Ross BM, McKenzie I, Glen I, Bennett CP. Increased levels of ethane, a non-invasive marker of n-3 fatty acid oxidation, in breath of children with attention deficit hyperactivity disorder. NutrNeurosci. 2003;6(5):277-81.*
doi: 10.1080/1028415031000161220З.
86. *Sandstrom A, Perroud N, Alda M, Uher R, Pavlova B. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder in people with mood disorders: A systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand. 2021;143(5):380-391.*
doi: 10.1111/acps.13283.
87. *Schaafsma W, Basterra LB, Jacobs S, Brouwer N, Meerlo P, et al. Maternal inflammation induces immune activation of fetal microglia and leads to disrupted microglia immune responses, behavior, and learning performance in adulthood. Neurobiol Dis. 2017;106:291-300.*
doi: 10.1016/j.nbd.2017.07.017.
88. *Schans JV, Çiçek R, de Vries TW, Hak E, Hoekstra PJ. Association of atopic diseases and attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analyses. NeurosciBiobehav Rev. 2017;74(Pt A):139-148.*
doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.01.011.
89. *Schiweck C, Arteaga-Henriquez G, Aichholzer M, Edwin Thanarajah S, et al. Comorbidity of ADHD and adult bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. NeurosciBiobehav Rev. 2021;124:100-123.*
doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.01.017.
90. *Schmitz F, Scherer EB, Machado FR, da Cunha AA, Tagliari B, et al. Methylphenidate induces lipid and protein damage in prefrontal cortex, but not in cerebellum, striatum and hippocampus of juvenile rats. Metab Brain Dis. 2012;27(4):605-612.*
doi: 10.1007/s11011-012-9335-5.
91. *Segman RH, Meltzer A, Gross-Tsur V, Kosov A, Frisch A, Inbar E, et al. Preferential transmission of interleukin-1 receptor antagonist alleles in attention deficit hyperactivity disorder. Mol Psychiatry. 2002;7(1):72-74.*
doi: 10.1038/sj.mp.4000919. PMID: 11803448.
92. *Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. Biol Psychiatry. 2008;64(6):527-532.*
doi: 10.1016/j.biopsych.2008.05.005.
93. *Sezen H, Kandemir H, Savik E, BasmacıKandemir S, Kilicaslan F, et al. Increased oxidative stress in children with attention deficit hyperactivity disorder. Redox Rep. 2016;21(6):248-253.*
doi: 10.1080/13510002.2015.1116729.
94. *Singh N, Das MK, Ramteke A, R P. Oxidative stress mediated hepatotoxicity induced by ZNP and modulatory role of fruit extract on male Wistar rat. Toxicol Rep. 2020;7:492-500.*
doi: 10.1016/j.toxrep.2020.03.009.
95. *Smaga I, Niedzielska E, Gawlik M, Moniczewski A, Krzek J, et al. Oxidative stress as an etiological factor and a potential treatment target of psychiatric disorders. Part 2. Depression, anxiety, schizophrenia and autism. Pharmacol Rep. 2015;67(3):569-580.*
doi: 10.1016/j.pharep.2014.12.015.
96. *Smith TF, Anastopoulos AD, Garrett ME, Arias-Vasquez A, Franke B, Oades RD, et al. Angiogenic, neurotrophic, and inflammatory system SNPs moderate the association between birth weight and ADHD symptom severity. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2014;165B(8):691-704.*
doi: 10.1002/ajmg.b.32275.
97. *Solleiro-Villavicencio H, Rivas-Arancibia S. Effect of Chronic Oxidative Stress on Neuroinflammatory Response Mediated by CD4+T Cells in Neurodegenerative Diseases. Front Cell Neurosci. 2018;12:114.*
doi: 10.3389/fncel.2018.00114.
98. *Song Y, Lu M, Yuan H, Chen T, Han X. Mast cell-mediated neuroinflammation may have a role in attention deficit hyperactivity disorder (Review). Exp Ther Med. 2020;20(2):714-726.*
doi: 10.3892/etm.2020.8789.
99. *Spencer WA, Jeyabalan J, Kichambre S, Gupta RC. Oxidatively generated DNA damage after Cu(II) catalysis of dopamine and related catecholamine neurotransmitters and neurotoxins: Role of reactive oxygen species. Free Radic Biol Med. 2011;50(1):139-147.*
doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.10.693.
100. *Swanson CJ, Perry KW, Koch-Krueger S, Katner J, Svensson KA, Bymaster FP. Effect of the attention deficit/hyperactivity disorder drug atomoxetine on extracellular concentrations of norepinephrine and dopamine in several brain regions of the rat. Neuropharmacology. 2006 May;50(6):755-760.*
doi: 10.1016/j.neuropharm.2005.11.022.
101. *Terasaki LS, Schwarz JM. Effects of Moderate Prenatal Alcohol Exposure during Early Gestation in Rats on Inflammation across the Maternal-Fetal-Immune Interface and Later-Life Immune Function*

in the Offspring. J Neuroimmune Pharmacol. 2016;11(4):680-692. doi: 10.1007/s11481-016-9691-8.

102. Varol Tas F, Guvenir T, Tas G, Cakaloz B, Ormen M. Nitric oxide levels in disruptive behavioral disorder. Neuropsychobiology. 2006;53(4):176-180. doi: 10.1159/000093781.

103. Verlaet AAJ, Breynaert A, Ceulemans B, De Bruyne T, Fransen E, et al. Oxidative stress and immune aberrancies in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a case-control comparison. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2019;28(5):719-729. doi: 10.1007/s00787-018-1239-4.

104. Xiang-Dong P, Zhang L, Hong C, Jingjing K, Jinping J. Correlation between interleukin-1b, interleukin-6, tumor necrosis factor-a and attention deficit hyperactivity disorder. Matern Child Health Care China 2012;27:370-373.

105. Ystrom E, Gustavson K, Brandlistuen RE, Knudsen GP, Magnus P, et al. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk of ADHD. Pediatrics. 2017;140(5):e20163840. doi: 10.1542/peds.2016-3840.

106. Zalcman S, Green-Johnson JM, Murray L, Nance DM, et al. Cytokine-specific central monoamine alterations induced by interleukin-1, -2 and -6. Brain Res. 1994;643(1-2):40-49. doi: 10.1016/0006-8993(94)90006-x.

107. Zayats T, Athanasiu L, Sonderby I, Djurovic S, Westlye LT, Tamnes CK, et al. Genome-wide analysis of attention deficit hyperactivity disorder in Norway. PLoS One. 2015;10(4):e0122501. doi: 10.1371/journal.pone.0122501.

Сведения об авторах

Гасанов Рауф Фаикович — к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения детской психиатрии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. E-mail: raufgasanov@mail.ru

Макаров Игорь Владимирович — д.м.н., профессор, руководитель отделения детской психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, профессор кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист психиатр Минздрава России в Северо-Западном федеральном округе, председатель секции детской психиатрии Российского общества психиатров. E-mail: ppsy@list.ru

Емелина Дарья Андреевна — к.м.н., научный сотрудник отделения детской психиатрии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. E-mail: dashaberkos@mail.ru

Автенюк Антон Сергеевич — к.м.н., научный сотрудник отделения детской психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева». E-mail: anonym-box@list.ru

Поступила 12.09.2022
Received 12.09.2022
Принята в печать 14.11.2022
Accepted 14.11.2022
Дата публикации 30.03.2023
Date of publication 30.03.2023