УДК 616.896+161-053+577.171.59

КОРРЕЛЯЦИИ УРОВНЕЙ ОКСИТОЦИНА У ДЕТЕЙ РАЗНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП С АУТИЗМОМ И РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

THE CORRELATION OF OXYTOCIN IN CHILDREN OF DIFFERENT ETHNIC GROUPS WITH AUTISM AND AUTISTIC SPECTRUM DISORDER

©Горшков–Кантакузен В. А.
канд. богословия, D.Sc. (med.), академик Королевской медицинской академии Ирландии и Королевского медицинского общества, Лондон, Великобритания
Российское представительство Папского колледжа св. Георгия, г. Москва, Россия, г. Гранд–Форкс, США, vladimir-gorsh@mail.ru
©Gorshkov–Cantacuzene V.
TD, D.Sc. (med.), FRAMI, ass. member of the RSM
The Russian Delegation of the Pontifical Georgian College, Moscow, Russia, Grand Forks, USA, vladimir-gorsh@mail.ru
©Шпикалова М. А.
Российское представительство Папского колледжа св. Георгия, г. Москва, Россия, г. Гранд–Форкс, США, ar-21@yandex.ru
©Shpikalova M.
The Russian Delegation of the Pontifical Georgian College Moscow, Russia, Grand Forks, USA, ar-21@yandex.ru

Аннотация. В настоящем обзоре показана роль окситоцина и вазопрессина в этиологии аутизма и расстройств аутистического спектра. Рассмотрены исследования, проведенные в Саудовской Аравии, Китае и США. Сделан вывод о различиях в уровнях окситоцина и вазопрессина в плазме в зависимости от этнической принадлежности.

Abstract. This review shows the role of oxytocin and vasopressin in the etiology of autism and autism spectrum disorders. Examined studies conducted in Saudi Arabia, China and the United States. It is concluded that the differences in the levels of oxytocin and vasopressin in plasma, depending on ethnicity.

Ключевые слова: аутизм, окситоцин, РАС.

Keywords: autism, oxytocin, ASD.

Аутизм — тип расстройства развития, возникающий вследствие нарушения аутоэволюции головного мозга, характеризующийся аномальным функционированием трех областей психопатологии, а именно обратным социальным взаимодействием, общением и, ограниченно, стереотипичным циклическим поведением. Помимо этих специфических признаков, существует целый ряд неспецифических: фобии, нарушение питания и сна, истерики, самоуправляемая агрессия [1]. Все указанные признаки, как правило, начинают проявляться в возрасте до трех лет.

Схожие с аутизмом состояния, имеющие более мягко выраженные признаки и синдромы принято называть расстройствами аутистического спектра (РАС), к которым, согласно МКБ-10, относятся: детский аутизм (F84.0), атипичный аутизм (F84.1), синдром Ретта (F84.2), другое дезинтегративное расстройство детского возраста (F84.3),

гиперактивное расстройство, сочетающееся с умственной отсталостью и стереотипными движениями (F84.4), синдром Аспергера (F84.5), другие общие расстройства развития (F84.8), общее неуточненное расстройство развития (F84.9). Стоит отметить, что состояния, классифицируемые как F84.2–F84.4, являются достаточно редкими, а состояние F84.0 при наличии IQ>70 принято называть «высокофункциональным аутизмом», хотя технически оно и не классифицировано. Стоит отметить, что в бета–версии МКБ-11 уже имеется диагностическая категория «расстройства аутистического спектра».

Согласно данным исследования [2], проведенном в США, число заболеваемости аутизмом и РАС в 2011–2012 годах у школьников составляют 2%, что на 0,8% больше по сравнению с 2007 годом.

Этиология аутизма и РАС имеет генетическую основу и тесно связана с созреванием синаптических связей, однако генетика заболевания крайне сложна, поэтому в настоящее время выявляют ряд возможных причин возникновения заболевания: редко возникающие мутации и взаимодействие генов [3]; воздействие веществ, вызывающих врожденные дефекты [4]; воздействие внешней среды и эпигенетические факторы, изменяющие экспрессию генов [5]; гиперактивность иммунной системы больного [6]; особое место занимает перинатальный стресс [4]. Также имеются отрывочные данные о влиянии иных внешних факторов на этиологию аутизма, однако, согласно [7], в этом направлении ведется активный поиск.

Отдельно стоит отметить ряд гипотез, связывающих аутизм с вакцинацией детей. Доказано, что все эти гипотезы не имеют под собой научной основы, а их доказательная база не выдерживает и малейшей критики [2].

Помимо этого, имеется ряд исследований [8–10], связывающих аутизм и РАС с выработкой окситоцина и вазопрессина.

Окситоцин (OXT) — олигопептидный гормон, синтезируемый в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, депонируемый в задней доле гипофиза, как известно, играет немаловажную регуляторную роль в социальном поведении человека [11,14]. С учетом просоциального эффекта окситоцина, в последнее время многие исследования сосредотачивались на роли данного гормона в патогенезе РАС. В частности, были затронуты аспекты фармакологического применения и измерения уровней нейропептидов плазмы. Было сформулировано предположение, что интраназальное действие окситоцина благотворно влияет на улучшение симптоматики аутизма за счет усиления чувства доверия и побуждения к сотрудничеству, а также за счет повышения социальной восприимчивости.

На моделях с участием грызунов было показано, что окситоцин играет важную роль в социальной адаптации, а также в функции заботы о потомстве (груминг, обогревание детенышей, обеспечение необходимой соматосенсорной стимуляции) [16–18]. Так называемые окситоцин–дефицитные грызуны проявляли когнитивные способности, но страдали от социальной дезадаптации. Также, модели на животных показали, что изменение уровня окситоцина в раннем возрасте может привести к длительным половым диморфизмам и к изменению в развитии мозга и поведения.

Ряд исследований показал, что окситоцин может повысить доверие в контексте экономических игр. Используя доверие в игре «Парадигмы заключенных» [19] было впервые продемонстрировано, что окситоцин может усилить доверительное поведение человека во время межличностных взаимодействий. Тем не менее, другие исследования показали [20], что окситоцин не способствует слепому доверию, поскольку он не имеет эффекта доверия ненадежному для испытуемых лицу.

В исследовании [15] было впервые показано наличие более низких уровней окситоцина в плазме у мальчиков с РАС препубертатного возраста, в отличие от здоровых детей того же возраста. В данном исследовании участвовало двадцать девять мальчиков в возрастной группе 6–11 лет с диагнозом аутизм и тридцать здоровых той же возрастной

группы. В результате исследования было показано (Рисунок 1), что испытуемые с аутизмом имели значительно более низкие концентрации окситоцина в плазме по сравнению с контрольной группой (т = 3,00, р <0,004).

Все отношения между окситоцином в поведенческих аспектах были в отрицательных направленностях для группы детей–аутистов, и положительном в здоровой группе испытуемых. Для здоровых детей окситоцин положительно связан со стандартами для оценки межличностных отношений, навыков повседневной жизни, личными навыками адаптивного поведения, социального подражания и общей социализации по шкале Вайнленда [21]. В группе аутистов окситоцин отрицательно связан с социальной адаптивностью и вышеперечисленными навыками.

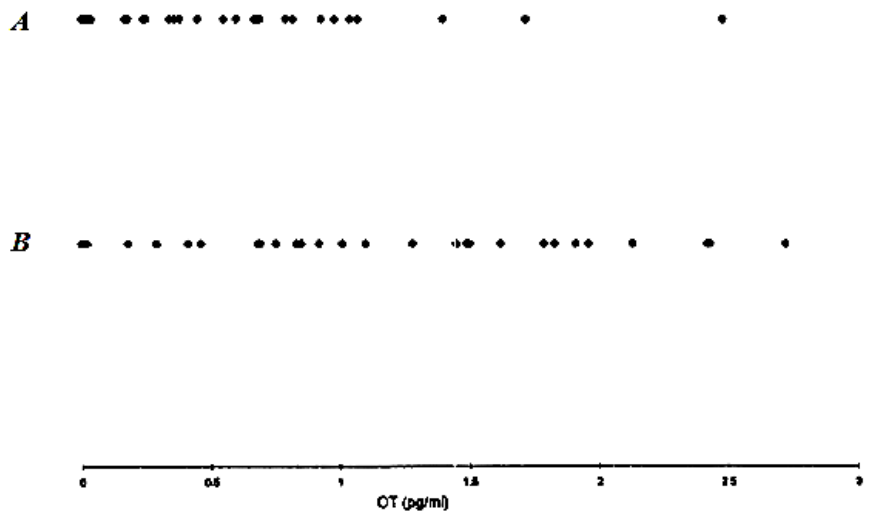

Рисунок 1. Уровни окситоцина у испытуемых с диагнозом аутизм (А) и контрольной группы (В).

Данное исследование было повторено в разных странах.

В King Saud University (Саудовская Аравия) в 2008 году было проведено исследование [22] с участием семидесяти семи детей, в возрасте от 3,5 до 14 лет, из которых 71 мальчик и 6 девочек. Шестьдесят пять детей имели один из следующих диагнозов: ранний детский аутизм, аутизм, РАС, синдром дефицита внимания, синдром Мартина–Бел, синдром Ретта, синдром Аспергера.

Уровни концентрации окситоцина в плазме были значительно ниже в группе детей с РАС (0,074±0,01 нг/мл, р <0,05) по сравнению с контрольной группой (0,107±0,01 нг/мл, р <0,05). Более того, уровень вазопрессина в плазме был значительно ниже у детей, страдающих аутизмом (0,81±0,03 нг/мл, р <0,05) по сравнению с контролем (1,01±0,02). Никаких существенных корреляций между степенью аутизма и уровнями вазопрессина (г=0,2, р=0,13) или окситоцина (г=0,3, р=0,26) не наблюдалось. Аналогичным образом не было никакой существенной корреляции между возрастом детей с РАС и уровнями вазопрессина (г=0,23, р=0,4) или окситоцина (г=0,15, р=0,23) в плазме.

Результаты данного исследования показали, что окситоцин и вазопрессин были значительно ниже у детей, страдающих аутизмом, по сравнению с контролем. Уровни выработки окситоцина и вазопрессина не связаны со степенью аутизма или возрастом ребенка с РАС.

В Shanghai Institutes for Biological Sciences (Китай) в 2016 году было поведено исследование [23] с участием 84 детей с диагнозом РАС, в возрасте от 1 до 7 лет, из которых

71 мальчик и 13 девочек. Контрольная группа состояла из 85 детей той же возрастной группы и в том же соотношении «мальчики–девочки».

В данном исследовании были показаны уровни окситоцина и аргинин–вазопрессина в плазме крови у детей с диагнозом РАС и без него (Рисунки 2 и 3), а также взаимосвязи двух нейропептидов в расстройствах аутистического характера, которые оценивали по шкале CARS (Childhood Autism Rating Scale) в баллах. Как и предполагалось, уровни окситоцина в плазме у детей с РАС были ниже, чем у здоровых. Однако плазменные концентрации аргинин–вазопрессина не показали никакой разницы в группах. Результаты показали, что концентрация окситоцина и аргинин–вазопрессина в плазме у детей с РАС могут отражать различные аспекты аутистических симптомов.

Корреляционный анализ показал, что у детей с РАС концентрации окситоцина в плазме ниже, и, как правило, у таких детей наблюдается ухудшение речевой коммуникации (Rho = −0,22, P = 0,076). Уровни вазопрессина при этом составляют Rho = −0,231, P = 0,079.

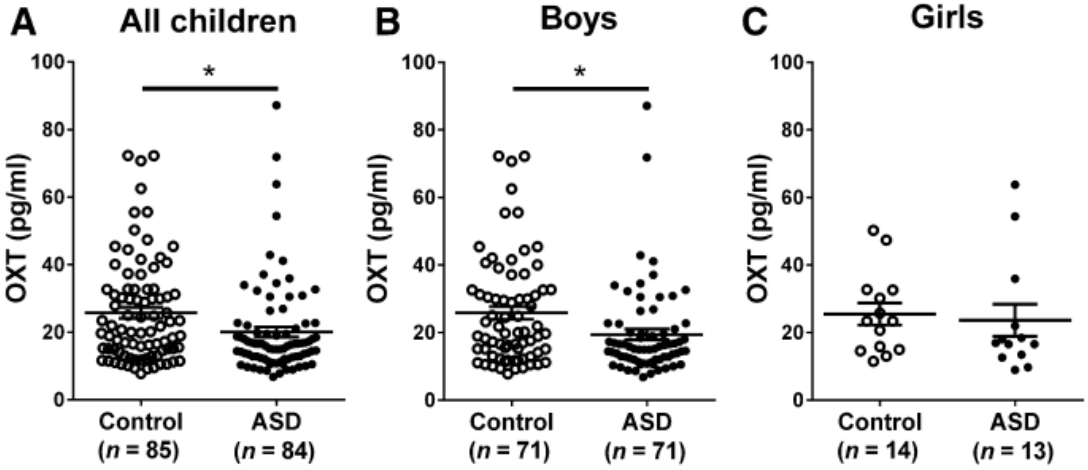

Рисунок 2. Концентрации окситоцина в плазме контрольной группы и у детей с РАС. Дети с расстройствами аутистического спектра показали более низкие уровни окситоцина в плазме крови, чем нормальные дети (P = 0,028) после корректировки по ковариатам (A). Мальчики с РАС имели более низкую концентрацию окситоцина, чем контрольные мальчики (P = 0,028) (B). Никаких существенных различий в уровнях окситоцина не найдены между контрольной группой и у девочек с РАС (C). Все значения избыточно экспрессируется,
в качестве среднего значения — ± SEM (* P \ 0:05)

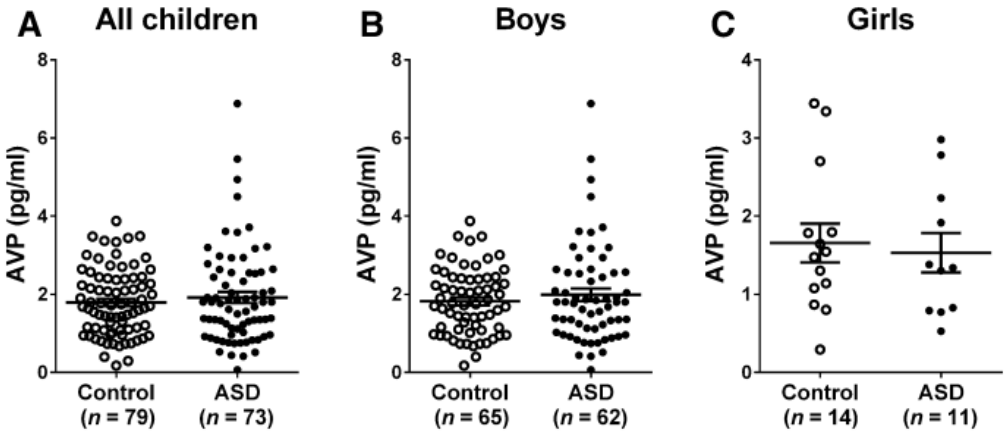

Рисунок 3. Концентрации аргинин–вазопрессина в плазме контрольной группы и у детей с РАС. Уровни в обеих группах были сопоставимыми (A). Мальчики с РАС не отличаются от нормальных мальчиков по отношению к плазменному вазопрессину (B), аналогично нет существенной разницы между девочками (C). Все значения представлены как среднее ± SEM.

Совместное исследование University of California, Berkley и University of California, Davis (США) [24] с участием 79 детей, в возрасте от 8 до 18 лет, из которых 21 мальчик и 19 девочек с диагнозом РАС; в контрольной группе было 19 мальчиков и 16 девочек. По итогам исследования (Рисунок 4) существенной корреляции между уровнями окситоцина и аргинин–вазопрессина по всем образцам (r = 0:09, p = 0,434), или по любой из четырех групп (Rs —0,01÷0.38 ps 0,110÷0,975). Результаты дисперсионного анализа для уровней окситоцина показал значительный основной эффект от пола испытуемых, F (1,68) = 4:53, p=0,037. Девушки имели гораздо более высокие показатели уровней окситоцина, чем юноши F (1,68) = 2,28, p = 0,270 в обеих группах испытуемых.

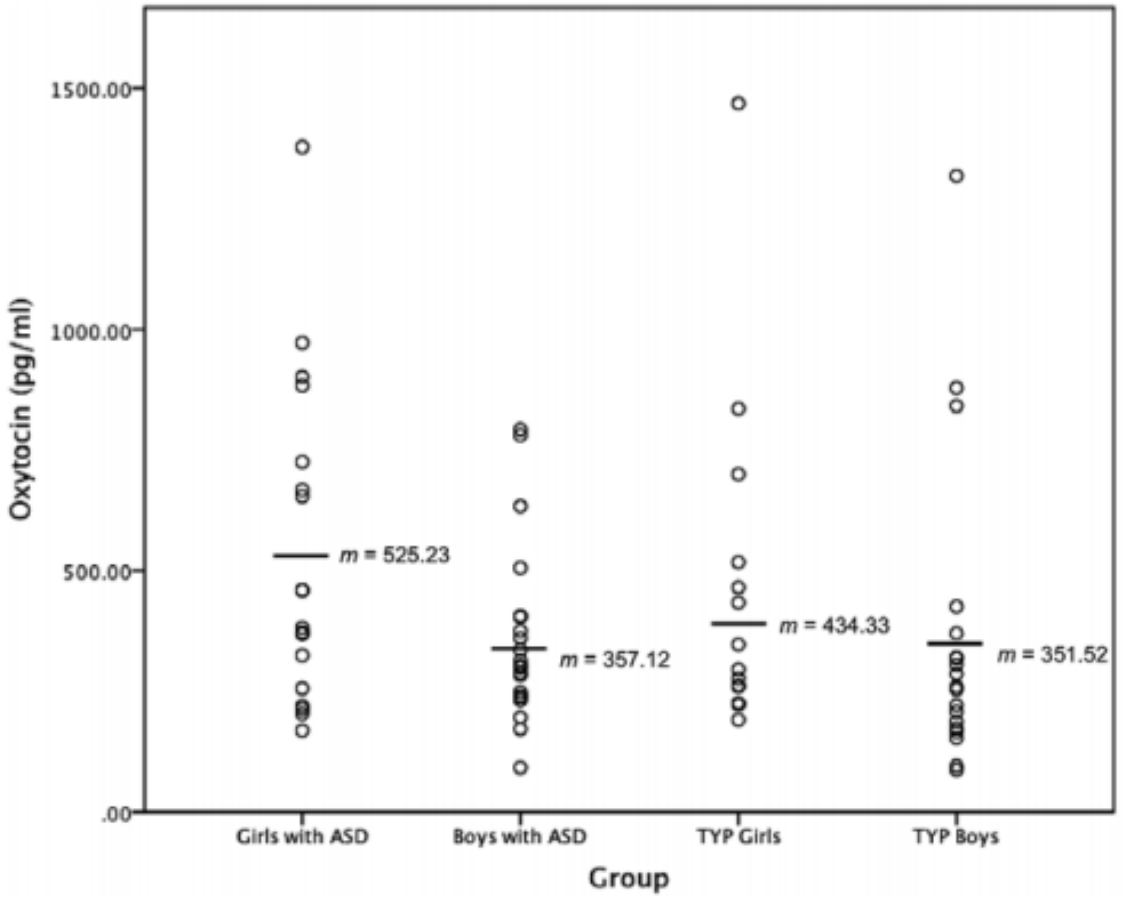

Рисунок 4. Уровни окситоцина по группам испытуемых. Средние баллы отмечены горизонтальными линиями. Девушки имели значительно более высокие уровни окситоцина чем мальчики, но типы РАС не дифференцированы.

Таким образом, данные исследований, проведенные в Саудовской Аравии, Китае и США, наглядно показывают не только различие в уровнях окситоцина и вазопрессина в плазме у детей с аутизмом и РАС, но и существенные расхождения по этнической принадлежности. Учитывая оба эти параметра в реализации подходов к лечению аутизма и РАС, можно достигнуть более качественных результатов в развитии социальных навыков у больных детей, и, возможно, именно такой комбинированный подход позволит найти адекватное лечение, учитывающее половые и этнические различия у больных аутизмом или РАС.

Список литературы:

1. American Psychiatric Association. Diagnostic criteria for 299.00 Autistic Disorder // Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th, text version (DSM–IV–TR). 2000.

2. CDC and HRSA issue report on changes in prevalence of parent–reported Autism Spectrum Disorder in school–aged children. Режим доступа: http://www.cdc.gov/media/releases/2013/a0320_autism_disorder.html.

3. Abrahams B. S., Geschwind D. H. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology // Nat Rev Genet. 2008. V. 9. №5. P. 341–355.

4. Arndt T. L., Stodgell C. J., Rodier P. M. The teratology of autism // Int J dev Neurosci. 2005. V. 23. №2–3. P. 189–199.

5. Rapin I., Tuchman R. F. Autism: definition, neurobiology, svreening, diagnosis // Pediatr Clin North Am. 2008. V. 55. №5, P.1129–1146.

6. Тейлор Дж. Здоровье по Дарвину: Почему мы болеем и как это связано с эволюцией / пер. с англ. (Taylor J. “Body by Darwin: How Evolution Shapes Our Health and Transforms Medicine). М.: Альпина Паблишер, 2016. 333 с.

7. Szpir M. Tracing the origins of autism: a spectrum of new studies // Environ Health Perspect. 2006. V. 144. №7. P. 412–418.

8. Alabdali A., Al–Ayadhi L., El–Ansary A. Association of social and cognitive impairment and biomarkers in autism spectrum disorders // J Neuroinflammation. 2014. V. 11. №4.

9. Tomova A., Husarova V., Lakatosova S., Bakos J., Vlkova B., Babinska K, et al. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia // Physiol Behav. 2015. V. 138. P. 179–187.

10. Al–Ayadhi L.Y. Altered oxytocin and vasopressin levels in autistic children in Central Saudi Arabia // Neurosciences (Riyadh). 2005. V.10. P. 47–50.

11. Meyer–Lindenberg A., Domes G., Kirsch P., Heinrichs M. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine // Nat Rev Neurosci. 2011. V. 12. P. 524–538.

12. Yatawara C. J., Einfeld S. L., Hickie I. B., Davenport T. A., Guastella A. J. The effect of oxytocin nasal spray on social interaction deficits observed in young children with autism: a randomized clinical crossover trial // Mol Psychiatry. 2015.

13. Jacobson J. D., Ellerbeck K. A., Kelly K. A., Fleming K. K., Jamison T. R., Coffey C. W., et al. Evidence for alterations in stimulatory G proteins and oxytocin levels in children with autism // Psychoneuroendocrinology. 2014. V. 40. P. 159–169.

14. Wismer Fries A. B., Ziegler T. E., Kurian J. R., Jacoris S., Pollak S. D. Early experience in humans is associated with changes in neuropeptides critical for regulating social behavior // Proc Natl Acad Sci USA. 2005. V. 102, P.17237–17240.

15. Modahl C., Green L., Fein D., Morris M., Waterhouse L., Feinstein C. et al. Plasma oxytocin levels in autistic children // Biol Psychiatry. 1998. V. 43. P. 270–277.

16. Lukas M., Toth I., Reber S. O., Slattery D. A., Veenema A. H., Neumann I. D. The neuropeptide oxytocin facilitates pro–social behavior and prevents social avoidance in rats and mice // Neuropsychopharmacol. 2011. V. 36. P. 2159–2168.

17. Kent K., Arientyl V., Khachatryan M. M., Wood R. I. Oxytocin induces a conditioned social preference in female mice // J Neuroendocrinol. 2013. V. 25. P. 803–810.

18. Calcagnoli F., Meyer N., de Boer S. F., Althaus M., Koolhaas J. M. Chronic enhancement of brain oxytocin levels causes enduring anti–aggressive and pro–social explorative behavioral effects in male rats // Horm Behav. 2014. V. 65. P.427–433.

19. Kosfeld M., Heinrichs M., Zak P. J., Fischbacher U., Fehr E. Oxytocin increases trust in humans // Nature. 2005. V. 435. P.673–676.

20. Mikolajczak M., Gross J. J., Lane A., Corneille O., de Timary P., Luminet O. Oxytocin makes people trusting, not gullible // Psychol Sci. 2010. V. 21. P. 1072–1074.

21. Sparrow S., Balla D., Cicchetti D. Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS). American Guidance Service, Inc., 1984.

22. Al–Ayadhi L. Y. Altered oxytocin and vasopressin levels in autistic children in Central Saudi Arabia // Neurosciences (Riyadh). 2005. V. 10. P. 47–50.

23. Zhang H. F., Dai Y. C., Wu J. et al. Plasma Oxytocin and Arginine–Vasopressin Levels in Children with Autism Spectrum Disorder in China: Associations with Symptoms // Neurosci Bull, 2016. V. 32. 423 p.

24. Miller M., Bales K. L., Taylor S. L., Yoon J., Hostetler C. M., Carter C. S., et al. Oxytocin and vasopressin in children and adolescents with autism spectrum disorders: sex differences and associations with symptoms // Autism Res. 2013. V. 6. P. 91–102.

Reference:

1. American Psychiatric Association. Diagnostic criteria for 299.00 Autistic Disorder. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th, text version (DSM–IV–TR). 2000.

2. CDC and HRSA issue report on changes in prevalence of parent–reported Autism Spectrum Disorder in school–aged children. Available at: http://www.cdc.gov/media/releases/2013/a0320_autism_disorder.html.

3. Abrahams B. S., Geschwind D. H. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. Nat Rev Genet, 2008: 9(5), pp. 341–355.

4. Arndt T. L., Stodgell C. J., Rodier P. M. The teratology of autism. Int J dev Neurosci, 2005: 23(2–3), pp.189–199.

5. Rapin I., Tuchman R. F. Autism: definition, neurobiology, svreening, diagnosis. Pediatr Clin North Am, 2008: 55(5), pp.1129–1146.

6. Taylor J. Body by Darwin: How Evolution Shapes Our Health and Transforms Medicine. Moscow, Alpina Pablisher, 2016, 333 p.

7. Szpir M. Tracing the origins of autism: a spectrum of new studies. Environ Health Perspect, 2006: 144(7), pp. 412–418.

8. Alabdali A., Al–Ayadhi L., El–Ansary A. Association of social and cognitive impairment and biomarkers in autism spectrum disorders. J Neuroinflammation. 2014: (11): 4.

9. Tomova A., Husarova V., Lakatosova S., Bakos J., Vlkova B., Babinska K. et al. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. Physiol Behav. 2015: (138), pp. 179–187.

10. Al–Ayadhi L. Y. Altered oxytocin and vasopressin levels in autistic children in Central Saudi Arabia. Neurosciences (Riyadh), 2005: (10), pp. 47–50.

11. Meyer–Lindenberg A., Domes G., Kirsch P., Heinrichs M. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. Nat Rev Neurosci, 2011: (12), pp. 524–538.

12. Yatawara C. J., Einfeld S. L., Hickie I. B., Davenport T. A., Guastella A. J. The effect of oxytocin nasal spray on social interaction deficits observed in young children with autism: a randomized clinical crossover trial. Mol Psychiatry, 2015.

13. Jacobson J. D., Ellerbeck K. A., Kelly K. A., Fleming K. K., Jamison T. R., Coffey C. W., et al. Evidence for alterations in stimulatory G proteins and oxytocin levels in children with autism. Psychoneuroendocrinology, 2014: (40), pp. 159–169.

14. Wismer Fries A. B., Ziegler T. E., Kurian J. R., Jacoris S., Pollak S. D. Early experience in humans is associated with changes in neuropeptides critical for regulating social behavior. Proc Natl Acad Sci USA, 2005: (102), pp.17237–17240.

15. Modahl C., Green L., Fein D., Morris M., Waterhouse L., Feinstein C., et al. Plasma oxytocin levels in autistic children. Biol Psychiatry, 1998: (43), pp. 270–277.

16. Lukas M., Toth I., Reber S. O., Slattery D. A., Veenema A. H., Neumann I. D. The neuropeptide oxytocin facilitates pro–social behavior and prevents social avoidance in rats and mice. Neuropsychopharmacol, 2011: (36), pp. 2159–2168.

17. Kent K., Arientyl V., Khachatryan M. M., Wood R. I. Oxytocin induces a conditioned social preference in female mice. J Neuroendocrinol, 2013: (25), pp. 803–810.

18. Calcagnoli F., Meyer N., de Boer S. F., Althaus M., Koolhaas J. M. Chronic enhancement of brain oxytocin levels causes enduring anti–aggressive and pro–social explorative behavioral effects in male rats. Horm Behav, 2014: (65), pp.427–433.

19. Kosfeld M., Heinrichs M., Zak P. J., Fischbacher U., Fehr E. Oxytocin increases trust in humans. Nature, 2005: (435), pp. 673–676.

20. Mikolajczak M., Gross J. J., Lane A., Corneille O., de Timary P., Luminet O. Oxytocin makes people trusting, not gullible. Psychol Sci, 2010: (21), pp.1072–1074.

21. Sparrow S., Balla D., Cicchetti D. Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS). American Guidance Service, Inc., 1984.

22. Al–Ayadhi L. Y. Altered oxytocin and vasopressin levels in autistic children in Central Saudi Arabia. Neurosciences (Riyadh), 2005: (10), pp. 47–50.

23. Zhang H. F., Dai Y.C., Wu J. et al. Plasma Oxytocin and Arginine–Vasopressin Levels in Children with Autism Spectrum Disorder in China: Associations with Symptoms. Neurosci Bull, 2016: (32), 423 p.

24. Miller M., Bales K. L., Taylor S. L., Yoon J., Hostetler C. M., Carter C. S., et al. Oxytocin and vasopressin in children and adolescents with autism spectrum disorders: sex differences and associations with symptoms. Autism Res, 2013: (6), pp. 91–102.

Работа поступила в редакцию 19.11.2016 г.

Принята к публикации 21.11.2016 г.