

## ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ТРИПТОФАНА И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ У ДЕТЕЙ С РАННИМ ДЕТСКИМ АУТИЗМОМ

Анна Сергеевна ГОРИНА<sup>1</sup>, Владимир Ильич КУЛИНСКИЙ<sup>2</sup>,  
Лариса Станиславовна КОЛЕСНИЧЕНКО<sup>2</sup>, Ванда Иосифовна МИХНОВИЧ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Детский госпиталь, филиал университета Торонто  
555 Университетский проспект, Торонто, ON M5G

<sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет  
664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

<sup>3</sup>Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН  
664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16

Изучены изменения содержания триптофана и его метаболитов (серотонина, 5-оксииндолилуксусной кислоты, кинуренина, кинурениновой и ксантуруеновой кислот) в сыворотке крови, тромбоцитах, моче и спинномозговой жидкости (СМЖ) у детей с ранним детским аутизмом (синдромами Аспергера и Каннера) при стабильном состоянии и при ухудшении состояния. Установлены нарушения серотониновой и кинурениновой ветвей периферического (сыворотка крови, тромбоциты, моча) и центрального (спинномозговая жидкость) метаболизма триптофана. В стабильном состоянии наблюдались подавление серотониновой ветви метаболизма в сыворотке и СМЖ и усиление метаболизма периферического кинуренина. При ухудшении состояния было более выражено подавление серотониновой ветви метаболизма в СМЖ и усиление периферического и центрального кинуренинового метаболизма.

**Ключевые слова:** аутизм, Аспергер, Каннер, триптофан, серотонин, кинуренин, сыворотка, моча, спинномозговая жидкость.

Аутизм – заболевание, частота которого в настоящее время неуклонно растет [1] и которое затрагивает нарушения как центральной нервной системы, так и периферических систем организма, включая метаболизм незаменимой аминокислоты триптофана. Метаболизм триптофана состоит из двух основных ветвей – серотониновой (включающей серотонин и 5-оксииндолилуксусную кислоту) и кинурениновой (включающей кинуренин, кинурениновую и ксантуруеновую кислоты).

Серотонин как нейромедиатор оказывает тормозное действие, снижая эмоции агрессивности и страха [2, 3]. Кроме того, серотонин – важный нейротрофический фактор и фактор пластичности нервной системы [4]. Центральные и периферические функции серотонина взаимосвязаны. Нарушения в регуляции серотонином эндокринных желез могут, в свою очередь, привести к возникновению ряда нервно-психических заболеваний [5]. 5-оксииндолилуксусная кислота (5-ОИУК) известна как агонист  $\alpha 7$ -никотинового рецептора [6]. Кинуренин – эндогенный конвульсант, подавляющий серотонинергические процессы в головном мозге и токсичный для нервной системы [7]. Кинурениновая кислота – один из немногих известных эндогенных антагонистов возбуждающих аминокислотных метиласпаратных (NMDA) и глута-

матных рецепторов, считается мощным нейропротектором [8, 9]. Ксантуруеновая кислота оказывает физиологическое действие, противоположное эффекту кинурениновой кислоты и, вероятно, является ингибитором возбуждающих кинуренинов [7]. Серотонин, как нейротрансмиттер, вовлечен в патофизиологию аутизма. Он играет важную нейротрофическую роль в развитии коры мозга [4]. При аутизме серотониновая активность центральной нервной системы часто понижена [10]. Аутизм сопровождается аномалиями и в периферической серотониновой системе: гиперсеротонинемией [11], повышением содержания серотонина в моче [12]. При аутизме возможно понижение уровня кинуренина в сыворотке крови, предположительно из-за переключения метаболизма триптофана на синтез серотонина [13] или усиления синтеза кинурениновой кислоты [14].

Таким образом, центральные и периферические метаболиты триптофана активны биологически и оказывают как нейротоксическое, так и нейропротекторное действие. Они находятся в сложной взаимосвязи друг с другом и с другими нейротрансмиттерными системами, играя важную роль в развитии аутизма. Вместе с тем, работ о нарушениях содержания метаболитов триптофана при аутизме мало, особенно об изменениях кинуренина, кинурениновой

Горина А.С. – к.б.н., н.с., e-mail: efagorin@rogers.com

Кулинский В.И. – проф., зав. кафедрой биохимии, e-mail: kulinsky@pp.irkutsk.ru

Колесниченко Л.С. – проф., зав. кафедрой биоорганической и бионеорганической химии, e-mail: kulinsky@pp.irkutsk.ru

Михнович В.И. – зав. отделением неврологии, e-mail: ste\_irk@mail.ru

и ксантуреновой кислот. Более того, нам не удалось найти в литературе сведений отдельно по аутистическим синдромам Аспергера и Каннера, как и по сравнению стабильного состояния и ухудшения состояния. Цель нашего исследования – анализ изменений содержания метаболитов триптофана в сыворотке крови, тромбоцитах, моче и спинномозговой жидкости (СМЖ) при двух аутистических синдромах, Аспергера и Каннера, в стабильном состоянии и при ухудшении состояния.

#### Материал и методы

Обследовано 26 детей с синдромом Аспергера и 27 детей с синдромом Каннера в возрасте от 3 до 7 лет, пациентов Детского областного реабилитационного центра, Клиники нервных болезней Института педиатрии и репродукции человека Восточно-Сибирского Научного центра СО РАМН и Клиники медицинского факультета Университета Генриха Гейне (Дюссельдорф, Германия).

Диагноз раннего детского аутизма (РДА) в исследуемой группе определялся с использованием критериев международной классификации психических заболеваний МКБ-10 для диагностики аутичного расстройства у детей. Группу контроля составили 150 детей. Отдельная группа сравнения для исследования спинномозговой жидкости (55 человек) состояла из пациентов нейрохирургического отделения Областной детской клинической больницы и Неврологической клиники медицинского факультета Университета Генриха Гейне (Дюссельдорф, Германия). Группа сравнения представляла собой детей с гидроцефалией (здоровых по остальным показателям), для лечения которой было показано ликворное шунтирование. Взятие СМЖ перед ликворным шунтированием для микроскопического и биохимического исследований (прежде всего, для исключения вероятности воспалительных процессов) – обязательная часть предоперационных исследований.

Проводился перекрестный анализ проб крови, мочи и СМЖ, отобранных в России и Германии, с применением двойного слепого метода в целях повышения качества анализов и воспроизводимости результатов исследований. Пробы, отобранные у пациентов в России, отправлялись, замороженные при низкой температуре, в Германию и анализировались в Клинике медицинского факультета Университета Генриха Гейне (Дюссельдорф, Германия). Пробы, отобранные у пациентов в Германии, аналогичным образом отправлялись для анализа в Россию. Исследования проводились в течение 5 лет и были завершены в конце 2002 г.

Исследования были проведены с соблюдением международных стандартов и биоэтических норм, в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол исследований был одобрен на заседаниях комитетов по биоэтике Восточно-Сибирского Научного центра СО РАМН

и медицинского факультета Университета Генриха Гейне (Дюссельдорф, Германия).

При синдроме Каннера ухудшение состояния происходит при возникновении (возобновлении) фазы психоза при кататоническом, кататонно-регрессивном, полиморфно-регрессивном течении заболевания. Во всех вариантах в периоде психоза не происходит продвижения в психическом развитии или темп его крайне замедлен, в связи с чем к началу становления ремиссии наблюдается задержка психического развития. Степень задержки более всего коррелирует с проявлениями регресса в психозе (потерей ранее приобретенных навыков). При синдроме Аспергера, при котором не имеется стадий психоза, ухудшение состояния может быть спровоцировано интеркуррентными заболеваниями (соматические заболевания, инфекции, травмы и т. д.), началом посещения детских дошкольных учреждений или школьного обучения, изменением семейной ситуации (выход матери на работу, развод родителей и т. п.).

Понятие улучшения состояния соответствует ремиссии процесса. При синдроме Каннера оно характеризуется уменьшением проявлений психоза и аффективных расстройств, при обоих синдромах – улучшением социализации, речевого и моторного развития, появлением интереса и навыков общения, повышением познавательной активности.

Для исследования содержания триптофана и его метаболитов образцы биологических жидкостей и тромбоциты собирались после двухдневной диеты, исключаяющей продукты, богатые триптофаном и серотонином (шоколад, бананы, орехи, ананасы, баклажаны и помидоры). Венозная кровь забиралась утром натощак в две пробирки (для получения сыворотки и тромбоцитов), моча собиралась в течение суток в стерильную посуду с добавлением 20 мл толуола, СМЖ – методом люмбальной пункции (только у детей с синдромом Каннера и группы сравнения). Полученные образцы подвергались стандартной обработке и хранению (при  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Для получения тромбоцитов из собранной крови приготавливали богатую тромбоцитами плазму по методике Андерсона с соавторами [15]. Триптофан и его метаболиты разделялись на системе высокопроизводительной жидкостной хроматографии с переключением колонок (HPLC-725 CAII, Tosoh Corp., Япония) и измерялись методом селективной флуориметрической детекции с использованием флуориметра Шимадзу RF-10AXL (Япония). Использовались реактивы фирм Beckman и Sigma (США). Анализ производился по методике Сигала с соавторами [16] с модификацией Биркрофта с соавторами [17]. Данные представлялись как среднее  $\pm$  стандартная ошибка. Для сравнения средних применялся критерий Стьюдента. Кроме того, определялся коэффициент корреляции Пирсона г.

#### Результаты и обсуждение

Изменения концентраций метаболитов триптофана при синдромах Аспергера и Каннера показаны в **таблицах 1 и 2**. Концентрация триптофана в сыво-

ротке крови не изменялась во всех 4 группах (синдромы Аспергера и Каннера, стабильное состояние и ухудшение состояния). Концентрация серотонина в сыворотке крови при обоих синдромах в стабильном состоянии снижалась одинаково, на 24 % ( $p < 0,001$ ), но не отличалась от контроля при его ухудшении. Концентрация серотонина тромбоцитов в обоих состояниях увеличивалась на 31–36 % при синдроме Каннера ( $p < 0,001$ ) и не изменялась при синдроме Аспергера. Концентрация 5-ОИУК в сыворотке крови не изменялась во всех 4 группах.

При ухудшении состояния характерным для обоих синдромов было понижение концентрации кинуренина в сыворотке крови на 40–42 % ( $p < 0,001$ ), хотя в стабильном состоянии это происходило только при синдроме Аспергера, на 40 % ( $p < 0,001$ ). У детей с синдромом Каннера концентрация кинурениновой кислоты в сыворотке крови повышалась в стабильном состоянии на 13 % ( $p = 0,0035$ ). У детей с синдромом как Аспергера, так и Каннера содержание кинурениновой кислоты при ухудшении состояния повышалось на 45–48 % ( $p < 0,001$ ). Концентрация ксантуреновой кислоты в сыворотке крови не изменялась во всех 4 группах.

Концентрация серотонина в моче повышалась при обоих синдромах на 33–37 % в стабильном состоянии ( $p = 0,004–0,011$ ) и на 38–43 % – при ухудшении ( $p = 0,001–0,017$ ). Содержание 5-ОИУК в моче понижалось в стабильном состоянии на 37 % при синдроме Аспергера ( $p < 0,001$ ) и при ухуд-

шении на 23 % при обоих синдромах ( $p = 0,003–0,011$ ). Уровень кинуренина в моче повышался на 41 % в стабильном состоянии при синдроме Каннера ( $p < 0,001$ ) и не изменялся при остальных состояниях. Концентрация кинурениновой кислоты в моче была повышена только в стабильном состоянии – на 27 % при синдроме Аспергера ( $p = 0,0013$ ) и на 59 % при синдроме Каннера ( $p < 0,001$ ). Содержание как триптофана, так и ксантуреновой кислоты в моче не изменялись ни в одной из групп.

Концентрации триптофана и его метаболитов в СМЖ определялись только при синдроме Каннера, так как получение образцов СМЖ при синдроме Аспергера было невозможно по этическим нормам. Концентрация серотонина в СМЖ при синдроме Каннера понижалась на 15 % в стабильном состоянии и на 35 % при ухудшении ( $p < 0,001$ ). Уровень 5-ОИУК не изменялся в стабильном состоянии и уменьшался на 32 % при его ухудшении ( $p = 0,012$ ). Содержание кинурениновой кислоты не изменялось в стабильном состоянии и повышалось на 15 % при его ухудшении ( $p = 0,003$ ).

Уровень триптофана, кинуренина и ксантуреновой кислоты в СМЖ не отличался статистически у детей группы сравнения и у детей с синдромом Каннера при всех состояниях.

При обоих синдромах в стабильном состоянии концентрация серотонина была понижена в сыворотке и повышена в моче; содержание 5-ОИУК в моче было уменьшено только при синдроме Аспер-

Таблица 1

Изменения при аутизме в уровне триптофановых метаболитов в сыворотке крови, моче и СМЖ при стабильном состоянии,  $M \pm t$

Содержание триптофановых метаболитов	Сыворотка крови (мкмоль/л)			Моча (мкмоль/л)			СМЖ (нмоль/л)	
	Контроль (n = 150)	Синдром Аспергера (n = 26)	Синдром Каннера (n = 27)	Контроль (n = 150)	Синдром Аспергера (n = 26)	Синдром Каннера (n = 27)	Группа сравнения (n = 55)	Синдром Каннера (n = 27)
Триптофан	80,07 ± 0,74	78,00 ± 2,08	82,41 ± 1,31	163,03 ± ± 0,81	164,38 ± ± 1,94	161,65 ± ± 1,58	2124,07 ± ± 41,66	2311,76 ± ± 98,20
Серотонин	0,76 ± 0,01	0,58 ± ± 0,02***	0,57 ± ± 0,01***	0,80 ± 0,04	1,09 ± 0,08*	1,12 ± ± 0,07**	0,46 ± 0,01	0,39 ± ± 0,02***
Серотонин в тромбоцитах <sup>a</sup>	1,67 ± 0,04	1,83 ± 0,13	2,18 ± ± 0,14***	–	–	–	–	–
Кинуренин	1,77 ± 0,04	1,07 ± ± 0,06***	1,60 ± 0,10	29,62 ± 0,65	35,50 ± 1,77	41,60 ± ± 2,77***	192,11 ± ± 5,47	205,92 ± ± 13,87
5-ОИУК	0,045 ± ± 0,001	0,047 ± ± 0,003	0,048 ± ± 0,003	27,57 ± 0,87	17,25 ± ± 1,29***	28,48 ± 1,89	93,55 ± 4,87	85,31 ± ± 10,46
Кинурениновая кислота	0,024 ± ± 0,0004	0,027 ± ± 0,001	0,028 ± ± 0,001*	22,59 ± 0,72	28,64 ± ± 1,65**	35,91 ± ± 3,48***	1,44 ± 0,07	1,58 ± 0,07
Ксантуреновая кислота	0,014 ± ± 0,0004	0,012 ± ± 0,001	0,014 ± ± 0,001	12,12 ± 0,38	12,46 ± 0,71	13,61 ± 1,31	–	–

Примечание: здесь и в табл. 2: <sup>a</sup> – содержание серотонина в тромбоцитах выражено в мкмоль/л цельной крови; значимость отличий от контроля: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

гера. Кроме того, при синдроме Каннера концентрация серотонина была повышена в тромбоцитах и понижена в СМЖ. При ухудшении состояния уровень серотонина в сыворотке не уменьшался, в отличие от стабильного состояния. Однако повышение концентрации серотонина в тромбоцитах и в моче сохранялось, и была понижена концентрация 5-ОИУК в моче. Таким образом, профиль изменений в серотониновой ветви метаболизма, наблюдавшийся в стабильном состоянии, при ухудшении состояния был более выражен в моче (снижение содержания 5-ОИУК при синдроме не только Аспергера, но и Каннера) и СМЖ (уменьшение концентрации не только серотонина, но и 5-ОИУК). В сыворотке крови, напротив, не наблюдалось изменений, отмеченных в стабильном состоянии, но повышение содержания серотонина в тромбоцитах сохранялось в той же мере и при ухудшении состояния.

Снижение уровня серотонина в сыворотке крови не может быть объяснено дефицитом триптофана или преимущественным потреблением триптофана кинурениновой ветвью метаболизма, поскольку его концентрация не изменялась, а содержание кинуренина не было повышено. Понижение уровней серотонина и 5-ОИУК в СМЖ свидетельствует о подавлении при аутизме серотониновой ветви триптофанового метаболизма. Подавление синтеза серотонина не может быть объяснено недостатком в СМЖ триптофана. Нам не удалось обнаружить в СМЖ изменения уровня триптофана так же, как и корреляции концентраций серотонина и триптофана.

Понижение уровня 5-ОИУК и повышение содержания серотонина в моче свидетельствуют о на-

рушении нормального профиля экскреции серотонина и его метаболита, поскольку в норме в мочу экскретируется в основном 5-ОИУК, а не серотонин. Однако это происходит не за счет их концентраций в сыворотке крови. Не обнаруживалось корреляции между уровнями серотонина в сыворотке и моче, 5-ОИУК в сыворотке и моче, серотонина и 5-ОИУК в моче и между содержанием серотонина в сыворотке и 5-ОИУК в моче.

В стабильном состоянии концентрация кинуренина в сыворотке была понижена только при синдроме Аспергера. Только при синдроме Каннера были повышены уровень кинурениновой кислоты в сыворотке крови и кинуренина в моче, содержание кинурениновой кислоты в моче было повышено при обоих синдромах. При ухудшении состояния в сыворотке был понижен уровень кинуренина и повышен уровень кинурениновой кислоты при обоих синдромах. Изменений концентраций кинурениновых метаболитов в моче, имевших место при стабильном состоянии, при ухудшении состояния не наблюдалось, но при синдроме Каннера в СМЖ было несколько повышено содержание кинурениновой кислоты. Таким образом, профиль изменений концентраций кинурениновых метаболитов в сыворотке крови в стабильном состоянии был более выражен при его ухудшении (понижение содержания кинуренина при синдроме не только Аспергера, но и Каннера, повышение уровня кинурениновой кислоты при синдроме не только Каннера, но и Аспергера). В моче, напротив, не наблюдалось нарушений, отмеченных в стабильном состоянии. Эффект ухудшения состояния на кинурениновую

Таблица 2

Изменения при аутизме в уровне триптофановых метаболитов в сыворотке крови, моче и СМЖ при состоянии ухудшения,  $M \pm t$

Содержание триптофановых метаболитов	Сыворотка крови (мкмоль/л)			Моча (мкмоль/л)			СМЖ (нмоль/л)	
	Контроль (n = 150)	Синдром Аспергера (n = 26)	Синдром Каннера (n = 27)	Контроль (n = 150)	Синдром Аспергера (n = 26)	Синдром Каннера (n = 27)	Группа сравнения (n = 55)	Синдром Каннера (n = 27)
Триптофан	80,07 ± 0,74	76,19 ± 2,26	76,73 ± 2,15	163,03 ± ± 0,81	166,50 ± ± 2,02	164,32 ± ± 2,10	2124,07 ± ± 41,66	2000,00 ± ± 69,39
Серотонин	0,76 ± 0,01	0,75 ± 0,06	0,69 ± 0,03	0,80 ± 0,04	1,14 ± 0,08*	1,10 ± 0,10*	0,46 ± 0,01	0,30 ± 0,01***
Серотонин в тромбоцитах <sup>a</sup>	1,67 ± 0,04	1,88 ± 0,12	2,27 ± ± 0,09***	—	—	—		
Кинуренин	1,77 ± 0,04	1,07 ± ± 0,06***	1,03 ± ± 0,05***	29,62 ± 0,65	32,09 ± 1,71	31,42 ± 1,64	192,11 ± ± 5,47	179,73 ± ± 12,11
5-ОИУК	0,045 ± ± 0,001	0,047 ± ± 0,003	0,048 ± ± 0,003	27,57 ± 0,87	21,13 ± ± 0,92*	21,32 ± ± 0,96*	93,55 ± 4,87	63,93 ± ± 3,93*
Кинурениновая кислота	0,024 ± ± 0,0004	0,036 ± ± 0,002***	0,035 ± ± 0,003***	22,59 ± 0,72	23,61 ± 1,80	24,58 ± 1,83	1,44 ± 0,07	1,66 ± 0,07*
Ксантуреновая кислота	0,014 ± ± 0,0004	0,014 ± ± 0,001	0,014 ± ± 0,001	12,12 ± 0,38	13,41 ± 1,00	14,13 ± 1,25	—	—

ветвь метаболизма был противоположным эффектом на серотониновую ветвь метаболизма, где изменения, обнаруженные в стабильном состоянии, при ухудшении состояния исчезали в сыворотке и усиливались в моче.

Понижение уровня кинуренина в сыворотке крови не может быть объяснено переключением метаболизма триптофана на синтез серотонина (поскольку концентрация серотонина не изменялась), равно как и торможением кинуренинового пути (так как уровень кинурениновой кислоты был повышен) или недостатком триптофана (содержание триптофана не изменялось и не коррелировало с уровнем кинуренина ни в сыворотке, ни в СМЖ). Более убедительным объяснением представляется усиление синтеза кинурениновой кислоты, с «истощением» пула кинуренина. С другой стороны, уровень кинурениновой кислоты в сыворотке крови обнаруживал негативную корреляцию с уровнем кинуренина только в контроле, но не при аутизме. Повышение концентрации кинурениновой кислоты в СМЖ при ухудшении состояния (синдром Каннера) может означать защитную реакцию, так как она считается нейропротекторным метаболитом [8, 9].

Синтез серотонина в мозге зависит от доступности для него триптофана крови. Наши данные не подтверждают изменений уровня триптофана ни в одной из биологических жидкостей так же, как и транспорта триптофана и кинуренина через гематоэнцефалический барьер.

Синдром Аспергера характеризуется менее тяжелыми симптомами, чем другие формы аутизма [18]. В согласии с этим фактом, увеличение концентрации серотонина в тромбоцитах было нами обнаружено только при синдроме Каннера, но не при синдроме Аспергера. Однако в целом у нас нет оснований считать, что нарушения уровней метаболитов триптофана в сыворотке крови и в моче при синдроме Каннера были выражены больше, чем при синдроме Аспергера (содержание метаболитов в СМЖ измерялось только при синдроме Каннера, поэтому сопоставление двух синдромов в этом случае невозможно). В стабильном состоянии при синдроме Аспергера наблюдалось два статистически значимых изменения в концентрациях метаболитов в сыворотке крови и три в моче, при синдроме Каннера — два в сыворотке и два в моче. При ухудшении состояния суммарное число случаев возвращения уровня метаболитов к контрольным значениям в сыворотке и в моче также было сходным (два случая при синдроме Аспергера и три при синдроме Каннера), как и число случаев усиления изменений по сравнению со стабильным состоянием (три случая при синдроме Аспергера и три при синдроме Каннера).

#### **Заключение**

Показана комплексная картина изменений концентрации триптофана и его метаболитов в различных биологических жидкостях (сыворотке, моче и СМЖ) и серотонина в тромбоцитах при двух ау-

тистических синдромах (Аспергера и Каннера) в стабильном состоянии и при ухудшении состояния. При раннем детском аутизме были нарушены как серотониновая, так и кинурениновая ветви периферического и центрального метаболизма триптофана. В стабильном состоянии подавлялась серотониновая ветвь метаболизма в сыворотке и СМЖ, изменялся профиль экскреции серотонина и 5-ОИУК в моче. Наблюдались признаки усиления метаболизма периферического кинуренина с повышением уровня кинурениновой кислоты, «истощением» пула кинуренина и усиления экскреции кинуренина и кинурениновой кислоты в моче. При ухудшении состояния не выявлено подавление серотониновой ветви периферического метаболизма, но усиливались угнетение серотониновой ветви метаболизма в СМЖ и экскреции серотонина и 5-ОИУК в моче. При ухудшении состояния наблюдалось более выраженное усиление периферического и центрального кинуренинового метаболизма. Несмотря на то, что некоторые нарушения метаболизма триптофана (например, повышение содержания серотонина в тромбоцитах) более существенно проявлялись при синдроме Каннера, в целом нет оснований считать нарушения в метаболизме триптофана при синдроме Каннера более выраженными, чем при синдроме Аспергера. При синдроме Каннера подавление серотониновой ветви триптофанового метаболизма в СМЖ может означать предрасположенность к эмоциям агрессивности и страха, особенно при ухудшении состояния. С другой стороны, повышение содержания кинурениновой кислоты в СМЖ при ухудшении состояния может означать нейропротекторную реакцию. Частичное расхождение с данными литературы свидетельствует о гетерогенности популяции аутистов и необходимости дифференциального подхода к синдромам и тяжести состояния.

#### **Список литературы**

1. *Башина В.М.* Ранний детский аутизм. М., 1993. 238 с.
2. *Bashina V.M.* Early children's autism. М., 1993. 238 p.
3. *Кулинский В.И.* Лекционные таблицы по биохимии. Иркутск, 1994. 110 с.
4. *Kulinsky V.I.* Lecture tables on biochemistry. Irkutsk, 1994. 110 p.
5. *Popova N.K.* From gene to aggressive behavior: the role of brain serotonin // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2008. 38. (5). 471–475.
6. *Chugani D.C.* Serotonin in autism and pediatric epilepsies // *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 2004. 10. 112–116.
7. *Connors S.L., Matteson K.J., Segal G.A. et al.* Plasma serotonin in autism // *Pediatr. Neurol.* 2006. 35. (3). 182–186.
8. *Grilli M., Raiteri L., Patti L. et al.* Modulation of the function of presynaptic alpha7 and non-alpha7

nicotinic receptors by the tryptophan metabolites, 5-hydroxyindole and kynurenate in mouse brain // *Br. J. Pharmacol.* 2006. 149. (6). 724–732.

7. *Lapin I.P.* Neurokynurenines (NEKY) as common neurochemical links of stress and anxiety // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2003. 527. 121–125.

8. *Stone T.W., Mackay G.M., Forrest C.M. et al.* Tryptophan metabolites and brain disorders // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2003. 41. (7). 852–859.

9. *Sas K., Robotka H., Toldi J., Vécsei L.* Mitochondria, metabolic disturbances, oxidative stress and the kynurenine system, with focus on neurodegenerative disorders // *J. Neurol. Sci.* 2007. 257. 1–2. 221–239.

10. *Croonenberghs J., Wauters A., Deboutte D. et al.* Central serotonergic hypofunction in autism: results of the 5-hydroxy-tryptophan challenge test // *Neuro Endocrinol. Lett.* 2007. 28. (4). 449–455.

11. *McBride P.A., Anderson G.M., Hertzog M.E. et al.* Effects of diagnosis, race, and puberty on platelet serotonin levels in autism and mental retardation // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 1998. 37. 767–776.

12. *Hérault J., Petit E., Martineau J. et al.* Serotonin and autism: biochemical and molecular biology features // *Psychiatry Res.* 1996. 65. (1). 33–43.

13. *Boasso A., Fuchs D., Spence S.J. et al.* Altered tryptophan metabolism in autistic children may account for the paradox of elevated plasma serotonin and depressed central serotonergic function // *International Meeting for Autism Research.* London, 2008. 17–20.

14. *Bransfield R.C., Wulfman J.S., Harvey W.T., Usman A.I.* The association between tick-borne infections, Lyme borreliosis and autism spectrum disorders // *Med. Hypotheses.* 2008. 70. (5). 967–974.

15. *Anderson G.M., Feibel F.C., Cohen D.J.* Determination of serotonin in whole blood, platelet-rich plasma, platelet-poor plasma and plasma ultrafiltrate // *Life Sci.* 1987. 40. (11). 1063–1070.

16. *Seegal R.F., Broach K.O., Bush B.* High-performance liquid chromatography of biogenic amines and metabolites in brain, cerebrospinal fluid, urine and plasma // *J. Chromatogr.* 1986. 377. 131–144.

17. *Bearcroft C.P., Farthing M.J.G., Perret D.* Determination of 5-hydroxytryptamine, 5-hydroxyindoleacetic acid and tryptophan in plasma and urine by HPLC with fluorimetric detection // *Biomed. Chromatogr.* 1995. 9. 23–27.

18. *Weber K.* Asperger's Syndrome: from hiding to thriving // *Nurse Pract.* 2008. 14–21.

## CHANGES IN TRYPTOPHAN AND ITS METABOLITES CONTENTS IN CHILDREN WITH AUTISTIC SPECTRUM DISORDERS

Anna Sergeevna GORINA<sup>1</sup>, Vladimir Ilich KULINSKY<sup>2</sup>,  
Larisa Stanislavovna KOLESNICHENKO<sup>2</sup>, Vanda Iosifovna MIKHNOVICH<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Sick Children Hospital, Research Institute  
555 University Ave, Toronto, ON M5G*

<sup>2</sup>*Irkutsk State Medical University  
664003, Irkutsk, Krasnogo Vostania st., 1*

<sup>3</sup>*Research Center for Problems of Family Health and Human Reproduction SB RAMS  
664003, Irkutsk, Timeryazev st., 16*

Changes in levels of tryptophan and its metabolites (serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid, kynurenine, kynurenic acid and xanthurenic acid) were studied in serum, urine and cerebrospinal fluid (CSF) in children with Asperger and Kanner autistic syndromes, in stable and aggravated state. Disturbances in both serotonin and kynurenine branches of both peripheral and central metabolism of tryptophan have been found. In stable state, inhibition of serotonin branch of metabolism in serum and CSF was observed as well as a trend towards intensification of metabolism of peripheral kynurenine. In aggravated state, inhibition of serotonin branch of peripheral metabolism, as well as intensification of metabolism of peripheral kynurenine was more pronounced.

**Key words:** autism, Asperger syndrome, Kanner syndrome, tryptophan, serotonin, kynurenine, serum, urine, cerebrospinal fluid.

*Gorina A.S.* – candidate of biological sciences, researcher, e-mail: efagorin@rogers.com

*Kulinsky V.I.* – professor, head of the chair for biochemistry, e-mail: kulinsky@pp.irkutsk.ru

*Kolesnichenko L.S.* – professor, head of the chair of bioorganic and bioinorganic chemistry, e-mail: kulinsky@pp.irkutsk.ru

*Mikhnovich V.I.* – head of neurology department, e-mail: ste\_irk@mail.ru