

На правах рукописи

**РЕЗНИКОВА ОКСАНА ИВАНОВНА**

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ  
ХАРАКТЕРИСТИКИ СИНДРОМА ГИПЕРАКТИВНОСТИ  
И ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ У ДЕТЕЙ**

03.01.04 – Биохимия

03.03.01 – Физиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Нижний Новгород  
2010

Работа выполнена в Государственном образовательном  
учреждении высшего профессионального образования  
«Поволжская государственная социально-гуманитарная академия»

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Первова Юлия Валерьевна**

**Официальные оппоненты:**

доктор биологических наук, профессор

**Конторщикова Клавдия Николаевна**

доктор медицинских наук, профессор

**Щербаков Виталий Иванович**

**Ведущая организация:**

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Челябинская медицинская академия»

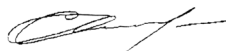
Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2010 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 212.166.15 при Нижегородском государственном университете им. Н.И. Лобачевского по адресу: 603950, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО Нижегородский государственный университет по адресу: 603950, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2010 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета,**

кандидат биологических наук, доцент



**Копылова**

**Светлана Вячеславовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В настоящее время значительно увеличилось количество детей, испытывающих трудности при адаптации к учебному процессу, среди которых особую группу составляют школьники с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (Тржесоглава, 1986; Халецкая, Трошин, 1995; Ясюкова, 1997; Жербцова, 1998; Кучма, Платонова, 1998; Чикина, 2007; Заваденко с соавт., 1997, 1998, 2005).

В связи с высокой встречаемостью в детской популяции, большой социальной значимостью, синдром дефицита внимания и гиперактивности является актуальной медико-социальной проблемой. Частота этого синдрома по данным различных авторов варьирует среди детей школьного возраста от 2,2% до 18% (Кучма, Брезгунов, 1994; Ross, 1982; Thor, 1984). В настоящее время его распространенность, отмечаемая отечественными и зарубежными авторами, имеет тенденцию к росту (Маслова с соавт., 2000; 2005; Чутко с соавт., 2004; Заваденко, 2005, 2006; Purvis, Tannock, 1997; Willens et al., 1997; Discale et al., 1998; Pliska, 1998; Ross et al., Staxicki et al, 2006).

Дети с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью находятся в группе высокого риска по возникновению асоциальных состояний, психопатологических расстройств (Матвеев, Надежин, 1994). Следует отметить, что синдром дефицита внимания и гиперактивности наблюдается не только у детей и подростков, но сохраняется и у взрослых (Белоусова, Никанорова, 2000). Термин, обозначающий этот синдром, был выделен в начале 80-х годов из более широкого понятия «минимальной мозговой дисфункции», в основе которой лежит «минимальное повреждение мозга» (цит. по Пальчик, 2002).

Синдром дефицита внимания и гиперактивности является одной из распространенных форм нейропсихологических нарушений у детей, сопровождающихся задержкой развития систем мозга, обеспечивающих формирование высших психических функций, таких как внимание, память, восприятие, письменная и устная речь (Белоусова, Никанорова, 2000). Этиопатогенез данного синдрома изучается. Выясняется роль средовых, психосоциальных факторов в развитии синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Установлена генетическая составляющая – нарушение нейромедиаторного обмена и, в частности, мутация гена рецептора, переносчика дофамина D4, DAT1 (Чутко с соавт., 2004). Показано накопление глутаминовой кислоты в ротовой жидкости, взаимосвязь с гиперактивностью (Гильмиярова с соавт., 2002).

Несмотря на широкую распространенность синдрома дефицита внимания и гиперактивности, его социальную и медицинскую значимость, сведения о патохимических нарушениях при данном состоянии немногочисленны, отсутствуют биохимические маркеры, позволяющие проводить раннее выявление детей с синдромом для проведения коррекционных мероприятий.

**Цель исследования:** охарактеризовать метаболические признаки субнормальной, астенической, реактивной форм синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей младшего школьного возраста и повысить эффективность его диагностики.

**Задачи:**

1. Изучить распространенность синдрома дефицита внимания и гиперактивности, провести тестирование внимания и сформировать группы с различными клиническими формами.

2. Оценить в ротовой жидкости детей с субнормальной, астенической, реактивной формами синдрома дефицита внимания и гиперактивности показатели белкового обмена: активность трансаминирования, содержание конечных продуктов азотистого обмена, общего белка, холестерина, глюкозы, интенсивность амилазного расщепления полисахаридов, сопоставить характер выраженности метаболических признаков для каждой клинической формы.

3. Охарактеризовать физико-химические параметры ротовой жидкости детей с субнормальной, астенической, реактивной формами: рН, осмолярность, электропроводность.

4. Выявить взаимосвязь между биохимическими, физико-химическими характеристиками и нарушениями функции внимания при различных субклинических формах синдрома дефицита внимания и гиперактивности.

5. Изучить состояния гипофизарно-тиреоидной регуляторной системы, определив содержание тиреотропного гормона, тетра- и трийодтиронинов в свободной и связанной формах, Т-связывающую способность в ротовой жидкости детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности.

6. Провести сравнительный анализ абсорбционного спектра ротовой жидкости клинически здоровых детей и с синдромом дефицита внимания и гиперактивности для выявления характерных особенностей её состава.

**Научная новизна.** Получены новые данные, характеризующие метаболические особенности детей с субнормальной, астенической, реактивной формами синдрома дефицита внимания и гиперактивности.

Неизважно получен блок новых данных, характеризующих особенности состава ротовой жидкости при синдроме дефицита внимания и гиперактивности. Установлено появление новых соединений или модифицированных субстратов, обуславливающих абсорбцию в диапазоне 190-240 нм и 302-310 нм, при которых у детей в группе сравнения максимумы поглощения отсутствуют. Увеличение в диапазоне до 231 нм максимума абсорбции, обусловлено преимущественно пуриновыми и пиримидиновыми основаниями и их производными.

Установлено усиление процессов трансаминирования с участием аланин- и аспаргатаминотрансфераз. Показано, что при субнормальной форме синдрома увеличивается содержание мочево́й кислоты, свидетельствуя об усиленном катаболизме азотистых оснований, компонентов свободных нуклеотидов и нуклеиновых кислот. Реактивная форма синдрома дефицита внимания и гиперактивности характеризуется наиболее высокой активностью амилазы, более высоким содержанием глюкозы, чем при субнормальной форме, что, очевидно, отражает повышенные потребности в энергопластическом материале при реактивной форме синдрома. При этом концентрация мочево́й кислоты снижена, свидетельствуя, по-видимому, о более экономном расходовании нуклеотидного фонда. Установлено снижение содержания холестерина в ротовой жидкости, что отражает неблагоприятные условия обеспечения пластическим материалом.

В ротовой жидкости детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности наблюдаются сдвиги в физико-химических параметрах. Установлено достоверное снижение электропроводности на фоне тенденции к увеличению осмолярности и значимому защелачиванию рН ротовой жидкости. Характерно, что наиболее существенные изменения происходят в ротовой жидкости у детей с астенической формой.

Новыми являются сведения о характере тиреоидного статуса при изученных формах синдрома дефицита внимания и гиперактивности. При всех формах синдрома выявлено снижение содержания Т3 в ротовой жидкости, отражающее патохимические изменения в организме. Установлен дистиреоз у детей с реактивной формой: увеличение содержания тиреотропного гормона, повышенный уровень свободного тироксина компенсируется снижением концентрации трийодтиронина. Выявленная дисфункция, очевидно, вносит вклад в формирование клинических признаков у

детей с реактивной формой синдрома дефицита внимания и гиперактивности.

**Научно-практическая значимость.** Установленная специфика метаболических, физико-химических показателей ротовой жидкости тиреоидного статуса детей с субнормальной, астенической, реактивной формами синдрома дефицита внимания и гиперактивности служит основанием для дифференцированного подхода, необходимости формирования групп с клиническими формами для индивидуализации обучения и коррекционных мероприятий. Неинвазивное спектрографическое исследование, показавшее изменения состава ротовой жидкости характерные абсорбционные признаки в диапазоне 195-240 нм и 302-310 нм может быть использовано для проведения скрининга в дошкольных и школьных коллективах для диагностики синдрома дефицита внимания и гиперактивности.

Выявление значимой неоднородности показателей углеводного, азотистого обмена, а также интегральных физико-химических параметров в составе ротовой жидкости при каждой из форм синдрома дефицита внимания и гиперактивности свидетельствует об актуальности выработки индивидуализированного подхода в оценке метаболических показателей, дефицита внимания у детей с субнормальной, астенической, реактивной формами. Усреднение, нивелирование личностных особенностей может обуславливать неэффективность коррекционных действий и обучения.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Установлен общий признак регуляторных нарушений в организме при синдроме дефицита внимания и гиперактивности – снижение трийодтиронина в ротовой жидкости, что приводит к метаболическим сдвигам. Следствием отклонения в составе ротовой жидкости является смещение в щелочную сторону рН, нарушение электропроводности, изменение характера спектрограмм.

2. Выявлены особенности метаболизма, характерные для каждой формы синдрома:

- при реактивной форме установлены признаки дистиреоза: повышение содержания ТТГ, Т4, снижение уровня Т3, что сопровождается усилением метаболических процессов;

- субнормальная форма проявляется более стабильным фондом метаболитов при активации аланин- и аспаргатаминотрансферазы, амилазы;

3. Астеническая форма синдрома характеризуется выраженными метаболическими нарушениями: снижением содержания холестерина, повышением уровня глюкозы как симптома инсулярной недостаточности. Характерно отсутствие реакции гипофиза на снижение ТЗ в тканях, о чем свидетельствует содержание ТТГ в ротовой жидкости в пределах контрольных величин.

**Апробация работы.** Материалы диссертации доложены на научно-практической конференции «Лабораторная медицина в свете Концепции развития до 2020 года» (Москва, 2009), на VIII Международной научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2009), на XIV конгрессе «Экология и здоровье человека» (Самара, 2009), на конференции молодых ученых, аспирантов ПГСГА «День науки» (Самара, 2009) и обсуждены на совместном заседании кафедры анатомии, физиологии и гигиены человека и кафедры логопедии факультета коррекционной педагогики ГОУ ВПО «Поволжская государственная социально-гуманитарная академия», Самара, 2010.

**Внедрение результатов в практику.** Результаты исследования включены в учебный процесс на кафедре логопедии факультета коррекционной педагогики в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Поволжская государственная социально-гуманитарная академия». Программа исследования включена в работу клинико-диагностической лаборатории Клиник ГОУ ВПО «Самарского государственного медицинского университета».

**Публикации.** По материалам диссертационного исследования опубликовано 7 работ, две из которых в издании, рекомендованном ВАК РФ.

**Структура и объем диссертации:** работа изложена на 148 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной объектам и методам исследования, 2 глав собственных данных, заключения, выводов и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 29 рисунками, содержит 27 таблиц. В работе использовано 264 литературных источников, из них 156 отечественных и 108 зарубежных авторов.

**Материалы и методы исследования.** Под нашим наблюдением находилось 143 ученика первого, второго и третьего классов МОУ СОШ № 132 Ленинского района г. Самары и 60 учеников первого и второго классов МОУ «Содружество» Октябрьского района г.Самары. Группы сравнения и

наблюдения сопоставимы по возрасту, полу, социальному положению семей. В группу сравнения вошли 98 клинически здоровых детей, что составило 48%, в группе наблюдения – 105 детей – 52%. На основании профилей работоспособности, диагностированных тестом Тулуз-Пьерона, школьники с синдромом дефицита внимания и гиперактивности были разделены на клинические формы: астеническую, реактивную и субнормальную. Нами также выявлены ригидная и активная формы синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Ввиду их малочисленности они углубленно не изучались. Тест Тулуз-Пьерона – один из вариантов корректурной пробы, позволяющий оценить свойства внимания, психомоторного темпа, точность, волевую регуляцию, личностные характеристики работоспособности, ее динамику во времени (Ясюкова, 1997). Материалом для биохимических исследований была ротовая жидкость.

Определение содержания общего белка, глюкозы, мочевины, мочевой кислоты, холестерина, аланин- и аспаргатаминотрансфераз, амилазы проводили на биохимическом анализаторе фирмы «Hoffman la Roche» Hitachi 902. Для исследования характера самоорганизации ротовой жидкости использовался метод клиновидной дегидратации (Шабалин, Шатохина, 2001). В результате самопроизвольного высыхания капель слюны получены фации, их морфологическая картина была изучена с помощью компьютерного микроскопа Intel при увеличении (x60). Изучение физико-химических свойств ротовой жидкости: рН, осмолярности и электропроводности проведено на измерителе комбинированном «SevenMulti» фирмы «Mettler-ToledoGmbH» (Швейцария).

Абсорбционный спектр ротовой жидкости, раскрывающий отличие ее состава у школьников с синдромом дефицита внимания и гиперактивности с контрольной группой проводили на спектрометре Lambda 20 (Perkin Elmer, Швейцария) в кварцевой кювете,  $l=1$  см, с интервалом 2 нм в диапазоне 190 нм – 340 нм.

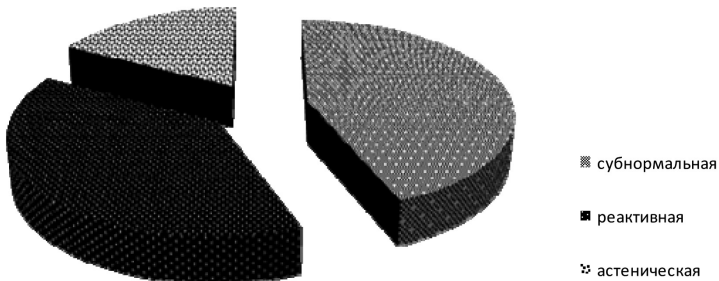
Исследование тиреоидного статуса – определение трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), свободного трийодтиронина (св. Т3) и свободного тироксина (св. Т4), тиреотропного гормона, Т-захвата проводилось на электрохемилюминисцентном автоматическом анализаторе фирмы «Roche» Elecsys 2010 иммунологическим методом. Использовались электрохемилюминисцентные количественные иммунотесты «ELISA» фирмы «Hoffman la Roche».



Для исключения инфицированности ротовой жидкости возбудителями гепатита В и С, применялись методы молекулярно-генетической диагностики с использованием ИФА и ПЦР.

**Статистическая обработка полученных результатов.** Анализ полученных результатов проведен с помощью метода вариационной статистики и корреляционного анализа с определением различий по критерию Стьюдента с использованием пакета программ STATISTICA v. 7.0 (StatSoft-Russia, 1999), Microsoft Excel. Анализ включал методы статистического описания и проверки статистических гипотез (Стентон, Гланц, 1999; Платонов, 2000; Мидлтон, 2005).

**Результаты собственных исследований и их обсуждение.** Синдром дефицита внимания с гиперактивностью на наш взгляд – пограничное между здоровьем и болезнью состояние. Оно широко распространено среди младших школьников и в 50-65% случаев сохраняется в периоде зрелости (Мубаракшина с соавт., 2006). Мы проанализировали роль различных факторов, служащих предпосылкой развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей с различными клиническими субформами (Рис.1).



*Рис. 1. Распределение детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности на субклинические формы*

Это позволило впоследствии индивидуализировать этиологические факторы, биохимические и физико-химические признаки этого синдрома в рамках отдельных клинических форм.

Для школьников с субнормальной формой характерна невнимательность, повышенная утомляемость. С помощью самоконтроля они могут

несколько корректировать свою деятельность. Поведение детей этой группы не отличается чем-то особенным, их выделяют только на основании теста Тулуз-Пьерона. Для детей с астенической формой типична повышенная умственная утомляемость. Их произвольное внимание развито плохо. Дети с реактивной формой выглядят исключительно деятельными, но фактически – это двигательная расторможенность, неуправляемая реактивность, возбудимость и утомляемость. Своё поведение они не контролируют, сначала действуют, а потом думают.

По данным анкетирования родителей нами было установлено, что образовательный уровень родителей детей с астенической формой самый низкий, в 57% они из неполных семей, а у детей с другими формами практически две трети родителей имеют высшее образование и полные семьи.

Обращает внимание, что все дети с астенической формой и более 70% детей с субнормальной и реактивной формой родились от первой беременности. Установлено, что у 43% матерей детей с астенической формой во время беременности была диагностирована анемия. Гестоз преобладал у матерей детей с субнормальной формой. Если у матерей детей с субнормальной и реактивной формой родоразрешение было нормальным, как и в группе контроля, то у матерей детей с астенической формой нормальное родоразрешение было только в 28,6% случаев. Характерно, что значительная часть детей родились недоношенными – 42,9%, стремительные роды встречались чаще, чем в контрольной и в других группах. Характерно, что дети с астенической формой синдрома дефицита внимания и гиперактивности более, чем в 70% случаев при рождении имели вес ниже нормы, отсутствовали дети с избыточным весом при рождении. При субнормальной и реактивной формах более, чем у двух третей детей вес при рождении был нормальным, встречались дети, вес которых превышал норму.

Оценивая характер развития собственных детей, родители отмечали, что не зависимо от формы синдрома дефицита внимания и гиперактивности у всех было нормальное раннее развитие. Установлено, что ключевым признаком, который вызывал беспокойство, было нарушение внимания, максимально выраженное у детей с астенической формой.

В частности, скорость выполнения теста существенно уступает клинически здоровым детям: медиана у них составляет 37,3, а у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности – 27,1. У 75% обследованных

детей контрольной группы скорость выполнения теста достигает 42,05, а у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности максимум не превышает 38,5.

Скорость и концентрация – характеристики внимания, отражающие особенности нейродинамики, психологические данные личности ребенка, объем его оперативной памяти, визуальное мышление. Полученные данные характеризуют дефект функции внимания у данной группы школьников.

Точность выполнения тестов, отражающих в первую очередь способность к концентрации внимания, стабильно ниже у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности. У 25% школьников с синдромом дефицита внимания и гиперактивности точность находится на низком уровне, соответствуя 0,89, у клинически здоровых детей равна 0,96. Достоверно большее число ошибок, которые совершают дети с синдромом дефицита внимания и гиперактивности, отчетливо свидетельствуют о нарушении концентрации внимания. У двух третей обследованных детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности ошибок при выполнении теста существенно больше, чем в контрольной группе.

Выявлено, что развитие произвольного внимания и способность к концентрации у детей с субнормальной формой синдрома существенно ниже, чем у клинически здоровых детей.

При астенической форме достоверно ниже скорость выполнения теста. Показательно, что у детей с субнормальной формой скорость колеблется от 22,1 до 33,48. При астенической форме синдрома дефицита внимания и гиперактивности этот показатель 17,4 - 22,4. Медиана на 29% ниже в группе детей с астенической формой по сравнению с субнормальной. Для детей с астенической формой характерна эмоциональная неустойчивость, более выраженная, чем в группе с субнормальной формой. Медиана этого показателя при субнормальной форме равна 4,2, у здоровых детей – 3,9, т.е. величины очень близки.

У 75% детей с субнормальной формой синдрома дефицита внимания и гиперактивности устойчивость внимания на 46% выше, чем в контрольной группе. Отчетливо выше показатели устойчивости внимания у обследованных детей с астенической формой. При этом они совершают больше ошибок, у них ниже точность выполнения теста.

Дети с реактивной формой синдрома характеризуются наиболее высокой скоростью выполнения теста по сравнению с детьми с другими субформами. Психо-эмоциональная неустойчивость обследованных детей этой груп-

пы наиболее выражена. Сниженная способность к концентрации внимания проявляется высоким уровнем допущенных ошибок.

Выяснив анамнестические особенности, роль различных этиологических факторов в развитии субнормальной, астенической и реактивной форм синдрома дефицита внимания и гиперактивности, а также специфику нарушения внимания детей этих подгрупп, мы оценили состав, параметры белкового, липидного, углеводного обменов, физико-химические характеристики ротовой жидкости, особенности этих показателей при различных субформах (табл. 1).

Таблица 1

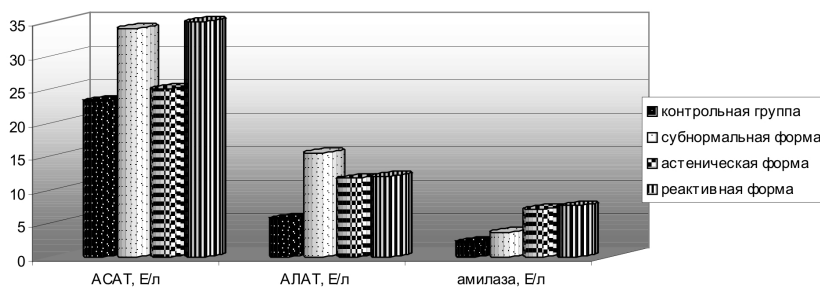
*Показатели обмена в ротовой жидкости детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности*

Показатель	Группа контроля	СДВГ		
	М±m	М±m	Me	Квартили
Мочевина, ммоль/л	6,31 ±0,71	5,62 ±0,21	5,60	5,00-5,80
Мочевая кислота, ммоль/л	0,15± 0,01	0,14± 0,01	0,14	0,09-0,17
Общий белок, г/л	1,96± 0,12	3,62± 0,09*	3,65	3,580-3,650
АСАТ, Е/л	23,3 ±2,09	33,39±4,22*	28,00	19,00-54,00
АЛАТ, Е/л	5,73± 0,91	13,09±2,18**	9,00	5,00-19,00
Глюкоза, ммоль/л	0,130± 0,036	0,20 ±0,03	0,20	0,10-0,30
Амилаза, Е/л	2,12± 1,62	6,13± 0,77*	6,00	4,00-8,00
Холестерин ммоль/л	0,65± 0,1	0,32± 0,04**	0,22	0,22-0,40

*Примечание: \* p < 0,05; \*\* p < 0,01 достоверность различий по сравнению с группой контроля*

Выделение субклинических форм с помощью психометрических методов тестирования, на наш взгляд, не только способствует индивидуализации подхода в работе с этим контингентом, но и раскрывает возможность оценки специфики метаболических изменений, их связи с гиперактивностью и дефицитом внимания, качеством здоровья. Доступность, неинвазивность получения ротовой жидкости позволяет, не травмируя детей, располагать биологическим материалом для изучения метаболических процессов.

Нами установлена тенденция к увеличению интенсивности процессов трансаминирования при синдроме дефицита внимания и гиперактивности. Более интенсивно происходит обмен с акцептором пируватом: активность аланинаминотрансферазы увеличивается на 167% и 108%, аспартатаминотрансферазы – на 16% и 50% при субнормальной и реактивной формах. Следует отметить, что анализ средних величин дает ориентировочное представление о характере колебаний изучаемых показателей в обследуемом детском контингенте. У детей с субнормальной формой активность аспартатаминотрансферазы по медиане составляет 28 Е/л, что превышает уровень средних величин 23,3 Е/л, активность аланинтрансаминазы медиана составляет 16 Е/л в отличие от средней, равной 15,38 Е/л. Можно утверждать об отчетливом увеличении потока аминокислот по общим путям катаболизма. Такая направленность обмена наблюдается при астенической, субнормальной и реактивной формах. При астенической форме анализ распределения активности трансаминаз по квартилям выявил более значимую активацию, чем в двух других группах синдрома дефицита внимания и гиперактивности, свидетельствуя об интенсивном катаболизме аминокислотного фонда (рис. 2).

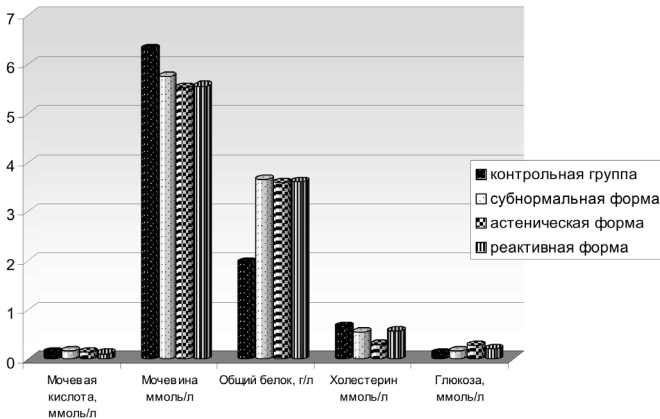


*Рис. 2. Активность ферментов ротовой жидкости детей с различными клиническими субформами синдрома дефицита внимания и гиперактивности*

Содержание мочевины, конечного продукта азотистого обмена, характеризуется некоторой тенденцией к снижению, причем эта тенденция присуща всем обследованным. Характерно, что при субнормальной форме уровень мочевины гораздо выше, чем при астенической и реактивной формах, что объясняет особенности и выраженность нарушения скорости обмена аминокислот и белков

при каждой из клинических форм СДВГ. Таким образом, анализ только трех параметров обмена свидетельствует о том, что в основе психотипов школьников реализующихся в определенную клиническую форму синдрома дефицита внимания и гиперактивности лежит метаболическая неоднородность, определяющая индивидуальность. Безусловно, характер трансаминазной активности, концентрация мочевины – только некоторые переменные величины.

Из показателей азотистого обмена нами охарактеризована также концентрация мочевой кислоты, отражающая интенсивность распада пуриновых азотистых оснований, компонентов свободных нуклеотидов и нуклеиновых кислот. Установлено, что при субнормальной форме в отличие от других, отмечается увеличение содержания мочевой кислоты на 13%, при астенической остается на уровне в контроле, а при реактивной – снижается на 27%. Анализируя распределение этого признака среди обследованных детей, выявлено, что у детей с субнормальной формой, включая двадцатипяти- и семидесятипроцентный интервал концентрация мочевой кислоты в ротовой жидкости соответствует и превышает средний уровень у клинически здоровых школьников. При астенической форме у 25% детей незначительно ниже, а у 75% на 26,6% выше средних величин в контрольной группе (рис. 3).



*Рис. 3. Показатели обмена ротовой жидкости детей с различными клиническими субформами синдрома дефицита внимания и гиперактивности*

Достоверно ниже содержание мочевой кислоты у школьников с реактивной формой: у 25% она составляет 0,08 ммоль/л, а у 75% – 0,13 ммоль/л. Очевидно, особенности дефицита внимания, гиперактивность, характерные для этой формы синдрома дефицита внимания и гиперактивности обеспечиваются более экономным расходом нуклеотидных мономеров сохраняющем фонд нуклеиновых кислот, макроэргических субстратов для процессов метаболизма.

Нами также выявлены особенности в содержании белка в ротовой жидкости детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности. Как известно, ротовая жидкость относительно бедна белком, его концентрация в ней существенно меньше, чем в плазме крови. Установлено, что в среднем она составляет от 500 мг до 4 г/л (Rantonen, Meurman, 2000). В группе сравнения в среднем его уровень равен  $1,96 \pm 0,12$  г/л, а у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности достигает  $3,62 \pm 0,09$  г/л, что выше на 89%.

Скорость оборота аминокислот увеличена, а концентрация белка фактически достигает верхнего предела нормальных величин. Белки ротовой жидкости имеют преимущественно ацинозное происхождение, синтезируясь в слюнных железах, исключая альбумин и ряд других индивидуальных белков, поступающих из кровяного русла (Елизарова, Петрович, 1997, 2002). Скорость саливации в детском возрасте достаточно высока, она больше, чем в подростковом и взрослом. Очевидно, увеличение количества белка в ротовой жидкости детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности является признаком этого синдрома, свидетельствуя, возможно, о преобладании биосинтеза и замедлении протеолиза, проницаемости гематосаливационного барьера для плазменных белков. Кроме того, возможно, связано со снижением скорости саливации, установленным нами, определенным концентрированием ротовой жидкости. Возможно, причиной снижения саливации является повышение тонуса симпатической системы, что служит проявлением нарушения со стороны вегетативной нервной системы.

Определение содержания холестерина в ротовой жидкости детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности показало, что уровень его ниже, чем в контрольной группе. Наиболее значимое уменьшение отмечено

у детей с астенической формой. На наш взгляд, дефицит холестерина в растущем организме является негативным фактором, создающим неблагоприятные условия для роста и развития ребенка.

Далее мы проанализировали показатели углеводного обмена в ротовой жидкости. Установлено, что концентрация глюкозы в ротовой жидкости детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности увеличена, что характерно для всех клинических форм. Выраженность этих изменений различна: резко возрастает уровень глюкозы при астенической форме, превышая концентрацию этого метаболита в ротовой жидкости контрольной группы на 107%. Наименьшим отклонением характеризуется субнормальная форма: +23%, и среднее положение занимают дети с реактивной формой: у них концентрация на 69% выше. С этими данными согласуется характер активации амилазы в ротовой жидкости (рис. 2,3).

Полученные результаты свидетельствуют о повышенном образовании глюкозы амилолитическим путем за счет усиленного расщепления крахмала, что, очевидно, необходимо для обеспечения высоких энергозатрат детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности, характеризующихся повышенной моторностью, непродуктивным расходом энергии, требующих для концентрации внимания больших усилий, чем здоровые школьники. Учитывая многоцелевое использование глюкозы, включая окислительный метаболизм, а также использование ее на пластические нужды организма в целом, образование из нее в мозге заменимых аминокислот и биологически активных веществ, объясним более высокий уровень глюкозы, резкая активация амилазы при астенической и реактивной формах синдрома дефицита внимания и гиперактивности, характеризующихся более существенными клиническими проявлениями нарушения внимания и гиперактивности. Можно допустить, что увеличение содержания глюкозы в ротовой жидкости является следствием инсулярной недостаточности у детей с синдромом гиперактивности.

Оценка интегральных физико-химических параметров ротовой жидкости выявила существенные отличия при синдроме дефицита внимания и гиперактивности. Установлен достоверный сдвиг pH в щелочную сторону и снижение электропроводности.



*Физико-химические показатели ротовой жидкости, скорость саливации  
детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности*

Показатель	Группа контроля			Синдром дефицита внимания и гиперактивности		
	M± m	Me	Квартили	M± m	Me	Квартили
Ионная сила, моль/л	3,39 ±0,43	3,16	2,36-3,79	4,64 ± 0,61	4,20	2,38-7,70
pH	7,25 ±0,08	7,30	4,14-7,39	7,73± 0,08**	7,77	7,46-7.91
Электропроводность, mV	2,94 ±4,64	-5,35	-10,50- 2,68	-28,84 ±4,55**	-31,90	-42,50 – 14,00
Скорость саливации	0,49± 0,22	0,49	0,47 – 0,52	0,38 ± 0,09*	0,35	0,37- 0,40

*Примечание: \*p<0,05, \*\* p < 0,01 достоверность различий по сравнению с группой контроля*

Содержание веществ, несущих положительный и отрицательный заряды, обуславливающих электропроводность ротовой жидкости существенно меньше, чем у детей контрольной группы. Как известно, именно органические и неорганические ионы обуславливают степень гидратации, заряд биомолекул, характер межмолекулярного взаимодействия, являясь важными регуляторами метаболических процессов. pH у этой группы школьников с синдромом дефицита внимания и гиперактивности смещен в слабощелочную сторону, свидетельствуя об истощении буферной емкости поступлением основных соединений. Как известно, продукты метаболизма носят преимущественно кислый характер, поэтому защелачивание ротовой жидкости также служит показателем нарушения характера обменных процессов, сопровождающихся избыточным образованием и поступлением в ротовую жидкость соединений основного характера.

Астеническая форма синдрома дефицита внимания и гиперактивности имеют свою специфику. Выявлено, что осмолярность снижается при сравнении со средними величинами при субнормальной форме на 35,2%. Более того, если у 25% детей контрольной группы осмолярность равна 4,42 моль/л, то у четвертой части обследованных с астенической формой состав-

ляет 1,04 моль/л. Индивидуальная вариабельность более выражена у детей с астенической формой, чем в контрольной группе и у детей с субнормальной формой. У 75% из них осмолярность превышает и уровень в контроле, и у детей с субнормальной формой, достигая 8,98 моль/л. У них и электропроводимость увеличивается, характеризуется положительной величиной наряду с тем, что у 25% детей резко снижается. рН у детей с астенической формой приобретает более значимую величину, равняясь  $8,00 \pm 0,33$  и у двух третей обследованных достигая 8,22.

Следовательно, в составе детей с астенической формой выделяется две подгруппы, характеризующиеся близкими метаболическими особенностями. Выделение их, оценка поведенческих особенностей, характера дефицита внимания индивидуализирует коррекционные мероприятия, обучение и повысит их эффективность.

Оценка интегральных показателей ротовой жидкости у детей с реактивной формой синдрома дефицита внимания и гиперактивности показала, что эти характеристики занимают промежуточное положение между субнормальной и астенической формой.

Выявив такие значимые нарушения состава ротовой жидкости у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности мы провели пошаговое сканирование этой биологической среды и получили ее абсорбционные характеристики в контроле и при синдроме дефицита внимания и гиперактивности. (рис. 4).

Установлено, что у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности в диапазоне 195,16  $\pm$  0,44 нм – 233,26  $\pm$  0,62 нм, а также в диапазоне 302-310 нм появляются вещества, обладающие достаточно высокой абсорбционной способностью, характеризующиеся оптической плотностью от 0,30  $\pm$  0,03 до 0,73  $\pm$  0,04 ед. Известно, что при 207 нм максимумом поглощения обладает тимин, при 220 нм – гистидин, при 223 нм – L-метилксантин, 226 нм – оптимум поглощения С – меркаптопурином, а мочева кислота, ксантин обладают максимумом абсорбции при 231 нм (Досон с соавт., 1991; Карпищенко, 1999).

Определенную индивидуализацию в оценку состава ротовой жидкости вносят данные, раскрывающие, в каком проценте обследованных детей раз-

ных групп есть максимумы поглощения ротовой жидкости в соответствующей области спектра. Видно, что в областях спектра от 190 до 240 нм и свыше 300 нм пики поглощения есть только у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности. И, наоборот, есть области спектра, где пики поглощения достоверно чаще наблюдались у детей контрольной группы: это зоны 245-250 нм, 250-255 нм, 260-265 нм, 270-275 нм, 288-292 нм.

Подтверждением изменения состава ротовой жидкости при синдроме дефицита внимания и гиперактивности, особенностях, характерных для различных клинических форм является кристаллоскопическая картина ротовой жидкости (рис. 5,6,7,8).

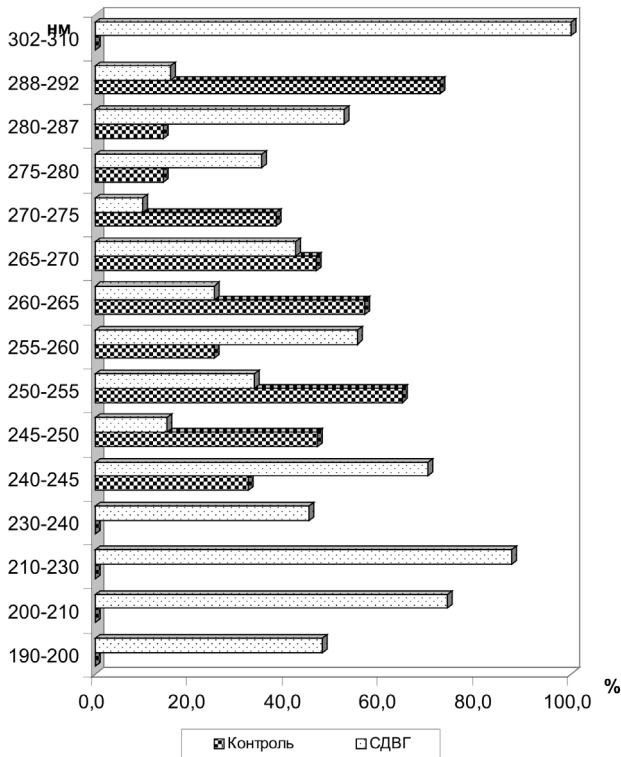
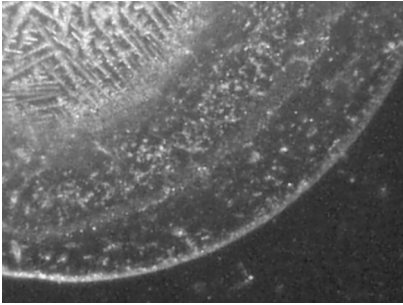


Рис. 4. Спектрограмма ротовой жидкости

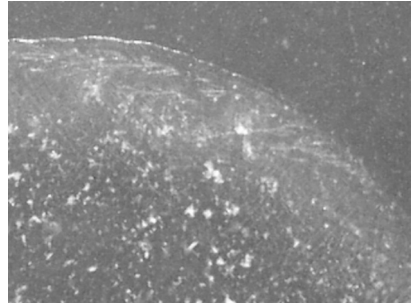
Нарушения в солевой и белковой зоне свидетельствуют об изменении физико-химических свойств и состава ротовой жидкости при всех субфор-

мах синдрома дефицита внимания и гиперактивности, наиболее значимыми сдвигами характеризуется астеническая форма.

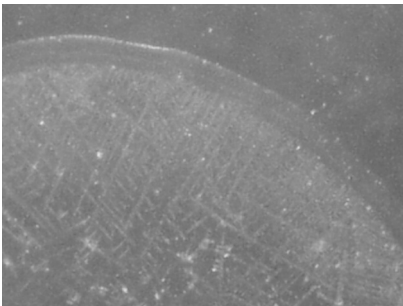
С учетом генерализованного влияния тиреоидных гормонов на процессы интеллектуального и физического развития особенно растущего организма нами изучен спектр этих гормонов и содержание тиреотропного гормона в ротовой жидкости детей с различными формами синдрома дефицита внимания и гиперактивности (табл. 3).



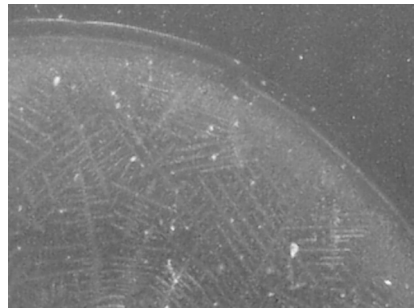
*Рис. 5. Кристаллоскопическая картина ротовой жидкости в норме*



*Рис. 6. Кристаллоскопическая картина ротовой жидкости при астенической форме*



*Рис. 7. Кристаллоскопическая картина ротовой жидкости при реактивной форме*



*Рис. 8. Кристаллоскопическая картина ротовой жидкости при субнормальной форме*

*Содержание тиреоидных и тиреотропного гормонов в ротовой жидкости  
детей с различными формами синдрома дефицита внимания  
и гиперактивности*

Обследованные группы M ± m	Тиреотропный гормон, мкМЕ/ мл	T4, нмоль/л	Своб. T4, пмоль/л	T3, нмоль/л	Своб. T3, пмоль/л	Тсвязыв. способ - ность
Группа сравнения(1)	0,0149± 0,008	9,5±0,6	0,30±0,11	1,42±0,52	3,1 ±0,1	0,791± 0,042
Субнормальная форма(2)	0,0153± 0,007	9,406 ± 0,77	0,31 ± 0,13	1,397± 0,65	2,05± 0,12*	0,768± 0,06
Астеническая форма(3)	0,0146 ± 0,007	9,71 ± 0,77	0,38 ± 0,13	1,315± 0,66	1,83± 0,11 *	0,725± 0,007
Реактивная форма(4)	0,023± 0,009*	10,075± 1,79	0,57 ± 0,15*	1,45 ± 0,64	1,89± 0,10*	0,698± 0,06
% изменений 1-2	+2,68	-1,05	+3,33	-2,11	-33,8	-3,79
1-3	-2,01	+2,21	+26,6	-7,39	-40,96	-8,22
1-4	+54,3	+6,05	+90,0	+2,11	-39,0	-12,6

*Примечание: \* p < 0,05 достоверность различий по сравнению с группой контроля*

В соответствии с полученными результатами ключевым универсальным признаком регуляторных нарушений при синдроме дефицита внимания и гиперактивности является снижение содержания T3, образующегося из T4 дейодиназой в тканях организма. При этом каждая субформа характеризуется своими особенностями. Известно, что показатели ротовой жидкости визуализируют метаболические сдвиги в организме (Гильмиярова с соавт., 2006). В частности, содержание тиреоидных гормонов в ротовой жидкости снижается при минимальной тиреоидной недостаточности, когда в крови сохраняется нормальный уровень тиреоидных гормонов, ТТГ – на верхней границе референтных величин (Шилин, 2002; Гергель, 2005). Возможными причинами снижения дейодиназной активности могут быть врожденная

энзимопатия, генетически обусловленная, а также результат действия факторов экологического неблагополучия – химических токсикантов.

Выделение клинических форм синдрома обусловлено, очевидно, включением различных патогенетических механизмов. Субнормальная форма характеризуется физиологической обеспеченностью ТТГ, Т4. Снижение дейодиназной активности проявляется уменьшенным количеством Т3 в ротовой жидкости. Выявленная активация ферментов, в частности, внутриклеточных - аланин- и аспаргатаминотрансфераз, обуславливает интенсификацию метаболизма, что, по-видимому, определяет меньшую выраженность признаков синдрома.

Для реактивной формы характерен дистиреоз. Только при этой форме установлено, что повышение содержания ТТГ закономерно способствует увеличению выработки гормонов щитовидной железы. Это позволяет сохранить метаболический ресурс организма, но, вероятно, недостаточно для нормального обеспечения функций мозга.

При астенической форме синдрома отсутствует реакция гипофиза на снижение Т3 в тканях: содержание ТТГ в ротовой жидкости в норме. Обращает внимание отчетливое повышение содержания глюкозы в ротовой жидкости. Известно, что в детском возрасте в связи с более высокой проницаемостью гематосаливарного барьера колебания глюкозы в ротовой жидкости соответствуют уровню в крови (Рыскина, 2006). Выявленное увеличение концентрации глюкозы в ротовой жидкости можно расценить как проявление инсулярной недостаточности. При этой форме наиболее значимо снижается концентрация холестерина, что создает предпосылки для недостаточной обеспеченности мембран структурным материалом, субстратом для синтеза стероидных гормонов, холекальциферола, желчных кислот. В прогностическом отношении астеническая форма синдрома является наиболее неблагоприятной и требует метаболической коррекции.

### Заключение

Таким образом, по полученным нами данным синдром дефицита внимания и гиперактивности достаточно широко распространен среди младших школьников, охватывая почти четвертую часть обследованных. Среди них преобладают дети с субнормальной, реактивной формами (44% и 38,8%), астеническая форма установлена у 17,2%. При синдроме регуляторные нарушения проявляются изменениями характеристик функции внимания, вегетативной дисфункцией – снижена скорость саливации, изменениями со стороны эндокринной системы, ферментативной активности, фонда метаболитов. Характеризуясь общими изменениями показателей метаболизма – усилением катаболизма аминокислот с участием аминотрансфераз, снижением содержания холестерина, увеличением содержания глюкозы и активацией амилазы, смещением pH в зону слабощелочных значений, снижением электропроводности в ротовой жидкости, каждая клиническая субформа индивидуальна по количественному выражению выявленных сдвигов.

Установлено, что общим признаком для субнормальной, астенической и реактивной формы синдрома является снижение содержания трийодтиронина в ротовой жидкости. Математический анализ результатов исследования показал, что в составе группы каждой клинической формы можно выделить подгруппы, имеющие отличия в выраженности изменений показателей метаболизма, свидетельствуя о гетерогенности, индивидуальной особенности обмена и психоэмоционального статуса обследованных, что важно учитывать при формировании групп для проведения коррекционных мероприятий.

Нами показана информативность использования ротовой жидкости для выявления детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности. Специфика абсорбционных характеристик ротовой жидкости, кристаллографическая картина обеспечивают неинвазивность скрининговых обследований детей.

## Выводы

1. Установлено, что синдром дефицита внимания и гиперактивности среди младших школьников составляет 24,8%. Преобладают субнормальная форма -44%, дети с астенической формой составляют -17,2%, с реактивной - 38,8%.

2. В ротовой жидкости при субнормальной форме синдрома усилен катаболизм аминокислот особенно с участием аланинаминотрансферазы. Содержание мочевой кислоты, холестерина и обеспеченность трийодтиронином снижается, активность амилазы и содержание глюкозы увеличены.

3. При астенической форме в ротовой жидкости отмечена активация аланинаминотрансферазы, амилазы и резкое увеличение концентрации глюкозы, что свидетельствует об уменьшении её использования, а также наиболее низкий уровень холестерина, показатель необеспеченности структурным материалом. Нарушение регуляторных процессов обусловлено увеличением содержания свободных форм тиреоидных гормонов.

4. Снижение содержания мочевой кислоты ниже уровня в контроле и в других группах, увеличение концентрации глюкозы и активация амилазы, аминотрансфераз при реактивной форме определяет ее промежуточное положение по характеру и выраженности метаболических изменений между субнормальной и астенической формой синдрома. Выявлены признаки дистиреоза: увеличено содержание тиреотропного гормона, свободного тироксина и снижение уровня свободного трийодтиронина.

5. При всех формах синдрома дефицита внимания и гиперактивности отмечаются сдвиги в физико-химических параметрах гомеостаза ротовой жидкости: снижение электропроводности, сдвиг pH в щелочную сторону, что служит интегральной характеристикой метаболических нарушений, отражает метаболическую обусловленность функциональных сдвигов, что подтверждено корреляционной связью между физико-химическими показателями и характеристиками функции внимания. Наиболее глубокие изменения установлены при астенической форме.

6. Интегральная оценка состава ротовой жидкости при синдроме дефицита внимания и гиперактивности по данным спектрофотометрического сканирования выявила соединения, обладающие абсорбционными характеристиками при длине волн 190-240 нм и 302-310нм, отсутствующие в кон-



трольной группе. Об индивидуальных особенностях, характерных для субнормальной, реактивной, астенической клинических форм, свидетельствует кристаллоскопическая картина ротовой жидкости.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Перлова, Ю.В. Тиреоидный статус детей с синдромом гиперактивности и дефицита внимания /Ю.В Перлова, **Резникова О.И.** //Вестник РУДН, серия Медицина. - 2009. - №4. – С.235-238.

2. Непомнящая, Н.В. Роль средовых и генетических факторов в формировании стоматологического здоровья /Н.В. Непомнящая, С.А. Буракшаев, М.Д. Филиппова, О.Г. Шаповалова, Е.Г. Гамзова, **О.И. Резникова**, О.Н. Кулакова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук: Материалы XIV Всероссийского конгресса «Экология и здоровье человека». – 2009. – Т. 11. - №1(5). – С. 1002-1005.

3. Перлова, Ю.В. Клинико-лабораторная диагностика синдрома гиперактивности и дефицита внимания у детей /Перлова Ю.В, **Резникова О.И.** //Тезисы научно-практической конференции «Лабораторная медицина в свете Концепции развития до 2020 года» - ММА им. И.М.Сеченова.- Москва. - 2009. – С.370-371.

4. **Резникова, О.И.** Распространенность и причины возникновения синдрома гиперактивности и дефицита внимания у младших школьников / Резникова О.И., Тарабыкина А.А. //Сборник трудов молодых ученых ПГСГА «О вы, которых ожидает Отечество..» - Самара. - 2010.- С.161-165.

5. Перлова, Ю.В. Факторы возникновения синдрома гиперактивности и дефицита внимания у детей / Перлова Ю.В, **Резникова О.И.** //VIII Международная научно-практическая конференция «Здоровье и образование в XXI веке» - Москва. – 2009. – С. 328-330.

6. **Резникова, О.И.** Метаболические характеристики клинических форм синдрома дефицита внимания и гиперактивности. / Резникова О.И. // Астраханский медицинский журнал. -2010.-Т.5.-№22.-С.135-137.

7. **Резникова, О.И.** Клинико-лабораторные критерии синдрома гиперактивности и дефицита внимания у детей /Резникова О.И., Макарова М.В. //Сборник трудов молодых ученых ПГСГА «О вы, которых ожидает Отечество..» - Самара. - 2010. – С.165-166.

РЕЗНИКОВА ОКСАНА ИВАНОВНА

Автореферат диссертации  
на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Подписано в печать 14.05.2010.

Формат 60x85/16 Объем 1,75 усл.печ.л. Тираж 100 экз.

Бумага офсетная. Печать оперативная. Заказ №1291.

Отпечатано в типографии ООО «ЦПР».

443013, г. Самара, Московское шоссе, 3.

Тел. (846) 276-85-92.



