

УДК 616.831: 577.169.11: 616.151.5: 616.316-008.8

© Коллектив авторов

СОДЕРЖАНИЕ УНИФИЦИРОВАННЫХ МЕТАБОЛИТОВ И ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ В КРОВИ И РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ДЕТЕЙ С МИНИМАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ МОЗГА

***Ф.Н. Гильмиярова¹, Ю.В. Первова², В.М. Радомская¹,
Н.И. Гергель¹, С.В. Тарасова¹***

¹ Самарский государственный медицинский университет,
443099 Самара, ул. Чапаевская, 89; тел.: 329182; факс: (88462) 332976

² Самарский государственный педагогический университет,
443001 г. Самара, ул. Братьев Коростелевых, 248;
тел.: 327490; факс: (88462) 336457

При минимальной дисфункции мозга у детей с различными осложнениями перинатального периода универсальным нарушением обмена является снижение содержания общего белка, тенденция к уменьшению триглицеридов, увеличение концентрации холестерина в ротовой жидкости, склонность к гипопроотеинемии, гипогликемии, гипотриглицеридемии. Наиболее существенные сдвиги в редокс системах α -кетоглутарат-глутамат, оксалоацетат-малат, пируват-лактат, диоксиацетонфосфат- α -глицерофосфат в биологических жидкостях отмечаются при антенатальной алкоголизации. Выявлена связь между анемией у беременных и гипотиреоидным фоном детей. При этом для ротовой жидкости характерен высокий уровень свободного и общего тетраiodтиронина, а также общего трийодтиронина. Гипофизарно-тиреоидная дисрегуляция у детей с минимальной дисфункцией мозга, у матерей которых беременность была осложнена гестозом, проявляется снижением содержания суммарного и свободного тетраiod- и трийодтиронинов в сыворотке крови на фоне увеличения уровня тиреостимулирующего гормона.

Ключевые слова: минимальная дисфункция мозга, биологические жидкости, тиреоидные гормоны, метаболиты.

ВВЕДЕНИЕ. Синдромом минимальной мозговой дисфункции страдает от 3 до 35% школьников [1-4]. Биохимические механизмы его формирования мало изучены, представления о сути и границах заболевания противоречивы [5,6]. Поступление в мозг высоко- и низкомолекулярных соединений регламентируется различными механизмами транспорта через гематоэнцефалический барьер, а также, минуя его путем диффузии по нервным волокнам, чем определяется зависимость от содержания в крови и других биологических жидкостях субстратов углеводно-белкового и липидного обмена [7-8]. Наличие индивидуальных транспортных систем для карбоновых кислот и их производных, включая оксо-, гидрокси- и аминокислоты, с вектором в нейрональное пространство и из него, обеспечивает динамический гомеостаз нейротрансмиттерных, энергетических и пластических процессов в мозге. Наличие в мозге глутамат-глутаминового цикла, поддерживающего адекватный уровень глутаминовой кислоты, возможность синтеза ее из углеводов предшественников и обмена по окислительным и

МЕТАБОЛИТЫ У ДЕТЕЙ С ДИСФУНКЦИЕЙ МОЗГА

неокислительным путем метаболизма не исключает повышения концентрации этой аминокислоты, что вызывает эксайтоксичность и повреждение нейронов [9-10].

Известна роль тиреоидных гормонов в регуляции метаболических, психофизических процессов [11]. Сведения о тиреоидном фоне у детей с различными предрасполагающими факторами к развитию минимальной дисфункции мозга отсутствуют. Территориальная близость к мозгу, связь полости рта с кровью через гематосоливатный барьер определяет информативность изучения ротовой жидкости при дисфункции мозга.

Цель настоящего исследования состояла в изучении содержания производных карбоновых кислот, свободных и связанных форм тетра- и трийодтиронинов, тиреостимулирующего гормона в крови и ротовой жидкости детей с минимальной дисфункцией мозга.

МЕТОДИКА. Обследовано 185 детей в возрасте 4-6 лет: 80 клинически здоровых и 105 детей с синдромом минимальной мозговой дисфункции. У 51 ребенка перинатальный период развития был отягощен гестозом матери, у 22 - анемией беременных и у 15 - алкоголизацией.

В ротовой жидкости и в сыворотке крови ферментативным методом определяли содержание малата, оксалоацетата, α -глицерофосфата, диоксиацетонфосфата, лактата, пирувата, α -кетоглутарата, глутамата на спектрометре Lambda-20 (Perkir-Elmer, США) [12-13]. Уровень общего белка, альбумина, холестерина, глюкозы, триглицеридов, мочевины, мочевой кислоты определяли на биохимическом анализаторе "Roche Diagnostics" Hitachi-902. Содержание тиреоидных гормонов: T_4 , свободный T_4 , T_3 , свободный, T_3 , тиреостимулирующего гормона, показатель Т-захвата определяли на электрохемилюминисцентном анализаторе "Roche Diagnostics" Elecsys 2010. Статистическая обработка результатов выполнена параметрическим и непараметрическим методами с использованием критериев t-Стьюдента и U-Уилкоксона [14] с применением программ MS Office 2000, MS Excel 2000, S - Plus 2000.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. С учетом того, что на развитие ребенка оказывает влияние характер течения беременности, нами определены и проанализированы показатели белкового и липидного обмена в крови и ротовой жидкости детей дошкольного возраста с минимальной дисфункцией мозга, у матерей которых период беременности был осложнен гестозом, фетоплацентарной недостаточностью, анемией, угрозой прерывания беременности. При этих нарушениях в перинатальный период развития отмечены отклонения в биохимических параметрах, касающиеся, в основном, ротовой жидкости. В крови они практически не изменяются (табл. 1,2).

Таблица 1. Биохимические параметры ротовой жидкости детей с минимальной дисфункцией мозга

Показатели	Группа сравнения (n=80)	Дети с МДМ (n=105)
Общий белок, г/л	2,53±0,61	1,90±0,29
Альбумин, г/л	0,21±0,01	0,18±0,06
Мочевина, ммоль/л	1,60±0,02	1,60±0,19
Мочевая кислота, мкмоль/л	49,81±0,71	48,64±6,75
Аланинаминотрансфераза, Е/л	0,21±0,02	0,30±0,035**
Аспаргатаминотрансфераза, Е/л	0,24±0,01	0,33±0,13
Щелочная фосфатаза, Е/л	177,27±2,72	186,33±36,3
Холестерин, ммоль/л	0,20±0,01	0,49±0,055*
Триглицериды, г/л	0,46±0,01	0,22±0,048*
Глюкоза, ммоль/л	0,62±0,01	0,61±0,12

Примечание: здесь и далее звездочками указана значимость различий с группой сравнения:

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Таблица 2. Биохимические параметры крови детей с минимальной дисфункцией мозга.

Показатели	Группа сравнения (n = 80)	Дети с МДМ (n = 105)
Общий белок, г/л	71,23±0,05	71,14±0,70
Альбумин, г/л	41,23±0,68	40,93±0,60
Холестерин, ммоль/л	4,32±0,07	4,42±0,06
Триглицериды, г/л	0,76±0,01	0,73±0,02
Глюкоза, ммоль/л	3,52±0,05	3,61±0,01

Наиболее значимы нарушения в содержании липидов. Так, концентрация холестерина в ротовой жидкости повышается у больных детей почти в 2,5 раза, в то время как уровень триглицеридов снижается на 52,2% ($p < 0,01$). Изменения касаются и показателей белкового обмена: выявлена тенденция к снижению содержания в ротовой жидкости общего белка и альбумина, повышение активности аланинаминотрансферазы.

В ротовой жидкости детей с минимальной дисфункцией мозга всех трех подгрупп выявлены закономерные, общие тенденции нарушения фонда интегральных метаболитов (табл. 3). Характерно увеличение уровня оксалоацетата и снижение малата, восстановленного компонента этой редокс-системы, содержания которого, в основном, определяется активностью малатдегидрогеназы в отличие от оксалоацетата, используемого по ряду анаболических и катаболических превращений. Происходит отчетливое увеличение содержания молочной кислоты, а фонд пирувата, окисленного субстрата лактатдегидрогеназной системы, существенно снижен. Во второй подгруппе детей, у матерей которых беременность былаотягощена гестозом, увеличивается концентрация α -кетоглутарата. Изменение баланса оксокислот, ключевых субстратов для процессов обмена аминокислот, глюконеогенеза, аэробного окислительного распада в цитратном цикле - показатель нарушения не только метаболических, но также учитывая их физико-химическую активность, возможно, и параметаболических неферментативных процессов [15].

У детей с антенатальной алкоголизацией отмечается снижение концентрации α -глицерофосфата, что является одним из возможных звеньев в механизме развития гипOLIПИдемических тенденций, предпосылкой дефицита массы тела. Концентрация диоксиацетатфосфата особенно снижена у детей с минимальной

Таблица 3. Содержание окисленных и восстановленных метаболитов (мкмоль/мл) в ротовой жидкости детей с минимальной дисфункцией мозга с различной отягощенностью перинатального периода развития

Обследуемые группы	Малат	Оксалоацетат	Лактат	Пируват	α -глицерофосфат	Диоксиацетатфосфат	α -кетоглутарат	Глутамат
Группа сравнения	0,041±0,005	0,02±0,008	0,142±0,02	0,095±0,01	0,05±0,008	0,026±0,004	0,02±0,004	0,05±0,01
Антенатальная алкоголизация	0,03±0,004**	0,03±0,004*	0,276±0,08**	0,01±0,009**	0,03±0,007**	0,020±0,003	0,022±0,003	0,120±0,09**
Гестоз у матери	0,027±0,004**	0,038±0,009**	0,210±0,04**	0,010±0,008	0,06±0,008	0,02±0,004	0,032±0,004**	0,085±0,08**
Анемия беременных	0,025±0,002**	0,034±0,005**	0,196±0,04*	0,010±0,009	0,06±0,009*	0,010±0,002**	0,023±0,004**	0,085±0,01**

МЕТАБОЛИТЫ У ДЕТЕЙ С ДИСФУНКЦИЕЙ МОЗГА

дисфункцией мозга, матери которых в период беременности болели анемией. Унифицированным сдвигом, характерным для всех детей с минимальной дисфункцией мозга с различной отягощенностью перинатального периода развития, является повышение содержания в ротовой жидкости глутаминовой кислоты. С учетом известных данных об эксайтотоксичности для мозга глутаминовой кислоты, поступающей перорально в организм молодых животных с недоразвитым мозгом, можно предположить, что это является одним из факторов, определяющих преобладание процессов возбуждения над и торможением [9,10]. Известно также, что внутривенное введение оксалоацетата, пирувата, α -кетоглутарата, лактата intactным кроликам является причиной электрической нестабильности миокарда, оказывает аритмогенное действие и вызывает общие судороги у животных [16].

Выявленный нами комплекс метаболических нарушений характерен не только для ротовой жидкости, но и для сыворотки крови, где имеется определенная специфика изменения баланса окисленных и восстановленных субстратов малат-, лактат-, α -глицерофосфат- и глутаматдегидрогеназных систем (табл. 4). Общий закономерностью, характерной для метаболических сдвигов у детей во всех трех группах наблюдения, является повышение уровня глутаминовой кислоты.

Таблица 4. Содержание окисленных и восстановленных метаболитов (мкмоль/мл) в сыворотке крови детей с минимальной дисфункцией мозга с различной отягощенностью перинатального периода развития

Обследованные группы	Малат	Оксалоацетат	Лактат	Пируват	α -глицерофосфат	Диоксиацетонфосфат	α -кетоглутарат	Глутамат
Группа сравнения	0,170 \pm 0,119	0,075 \pm 0,008	0,810 \pm 0,09	0,07 \pm 0,005	0,116 \pm 0,03	0,046 \pm 0,005	0,032 \pm 0,005	0,138 \pm 0,03
Антенатальная алкоголизация	0,212 \pm 0,015**	0,091 \pm 0,007*	0,945 \pm 0,009*	0,087 \pm 0,009*	0,129 \pm 0,06	0,05 \pm 0,06	0,042 \pm 0,005**	0,234 \pm 0,04**
Гестоз у матери	0,193 \pm 0,02	0,082 \pm 0,01	0,951 \pm 0,1	0,063 \pm 0,07	0,093 \pm 0,009*	0,052 \pm 0,077	0,036 \pm 0,009	0,173 \pm 0,01*
Анемия Беременных	0,185 \pm 0,017	0,079 \pm 0,009	0,930 \pm 0,8	0,078 \pm 0,07	0,121 \pm 0,06	0,048 \pm 0,007	0,028 \pm 0,005	0,165 \pm 0,04

Известно, что тиреоидные гормоны оказывают регуляторное влияние на пластические процессы, рост, дифференцировку, характер метаболизма [11,17]. Мы получили новые данные о соотношении общего и свободного тетра- и триодтиронинов, содержании тиреостимулирующего гормона и тироксинсвязывающей способности в ротовой жидкости детей с минимальной дисфункцией мозга, а также характеристику этих параметров в сыворотке крови (табл. 5, 6).

В крови детей с антенатальной алкоголизацией содержание всех форм три- и тетраиодтиронина, тиреостимулирующего гормона соответствует референтным величинам для этого возраста. Выявлена особенность тиреоидного гормонального фона в ротовой жидкости: содержание T_3 только в 6,73 раза ниже, чем T_4 , а в крови - в 36,4 раза. Возможно, ротовая жидкость играет роль временного коллектора биологически наиболее активного тиреоидного гормона, поступающего из крови через гематосоливатный барьер и образующегося из тироксина за счет активности дейодиназы в тканях полости рта. Такой механизм может обеспечить рециркуляцию иодтиронинов в системе биологических жидкостей организма, включая кровь, интерстициальную жидкую среду, ротовую жидкость и через пищеварительный тракт, замыкая круг, поступать вновь в кровь. Это может способствовать сохранению регуляторного потенциала гормонов экономичным способом для обеспечения регуляции роста, развития, созревания головного мозга.

Таблица 5. Содержание тиреоидных и тиреостимулирующего гормонов в сыворотке крови обследованных детей с различнойотягощенностью антенатального периода развития

	Тиреостимулирующий гормон мк МЕ/мл	T ₄ нмоль/л	Своб. T ₄ пмоль/л	T ₃ нмоль/л	Своб. T ₃ пмоль/л	T-захват
Антенатальная алкоголизация	3,02±0,13	105,6±13,6	14,1±1,16	2,9±0,2	6,18±0,09	1,18±0,1
Гестоз матери	3,64±0,013	68,31±0,78	11,75±0,15	1,13±0,015	2,52±0,2	1,13±0,01
Анемия беременных	10,96±1,5	51,9±7,7	10,86±2,6	0,875±0,08	1,72±0,7	1,01±0,01
Референтные величины [18].	0,85-6,5	118-194	12,1-22	1,3-6,1	3,8-8,2	0,81-1,30

Таблица 6. Содержание тиреоидных и тиреостимулирующего гормонов в ротовой жидкости детей с различнойотягощенностью антенатального периода развития

Обследованные группы	Тиреостимулирующий гормон мк МЕ/мл	T ₄ нмоль/л	Своб. T ₄ пмоль/л	T ₃ нмоль/л	Своб. T ₃ пмоль/л	T-захват
Группа сравнения	0,0149±0,008	9,5±0,6	0,30 ±0,11	1,42±0,52	3,1±0,1	0,791±0,042
Антенатальная алкоголизация	0,0153±0,007	9,406±0,77	0,31±0,13	1,397±0,65	2,05±0,12*	0,768±0,06
Соотношение концентрации сыворотка/ротовая жидкость	197,4	11,22	45,48	2,07	3,01	1,53
Гестоз у матери	0,0146±0,007	9,71±0,77	0,382±0,13	1,315±0,66	1,835±0,11*	0,725±0,07
Соотношение концентрации сыворотка крови/ротовая жидкость	249,3	7,03	30,76	0,86	1,37	1,56
Анемия беременных	0,023±0,009	10,075±1,79	0,97±0,15*	1,45±0,64	1,89±0,10*	0,698±0,06
Соотношение концентрации сыворотка крови/ротовая жидкость	476,5	5,15	11,2	0,6	0,91	1,45

Дети с минимальной дисфункцией мозга, матери которых болели анемией в период беременности, характеризуются проявлением гипотиреоза. Известно, что в случае анемии у беременных адаптация новорожденных к внеутробным условиям жизни снижена, наблюдаются медленный прирост массы тела, отклонения в неврологическом статусе, психомоторном развитии [19]. В этой группе обследованных в сыворотке резко увеличено содержание тиреостимулирующего гормона. За исключением тироксинсвязывающей способности, все показатели тиреоидного статуса снижены. В ротовой жидкости концентрация тиреостимулирующего гормона также увеличилась. Характерно, что в 3 раза вырос уровень свободного тетраодтирониона, а все остальные параметры практически не изменяются. На фоне снижения содержания тиреоидных гормонов в сыворотке крови локально в ротовой жидкости поддерживается постоянство концентрации общего T₄ и T₃, снижен уровень свободного трийодтирониона. Возможно, нарушена трансформация T₄ в T₃, поэтому возрос

МЕТАБОЛИТЫ У ДЕТЕЙ С ДИСФУНКЦИЕЙ МОЗГА

уровень свободного тироксина. Не исключено, что увеличение содержания тироксина носит компенсаторный характер, способствуя реализации гормонального тиреоидного эффекта.

Дети, у матерей которых в период беременности был гестоз, характеризуются нарушением гормональной регуляции в системе, включающей центральную координацию функции периферической эндокринной железы. У них в сыворотке крови содержание тиреостимулирующего гормона гипофиза соответствует референтным величинам, а уровень свободных и связанных форм тиреоидных гормонов снижен. Происходят нарушения регуляции в системе обратной связи: гипотиреоидный фон в крови не обеспечивает усиления секреции тиреотропного гормона. Выявленные дисгормональные особенности в каждой группе свидетельствуют о патогенетической значимости и специфике нарушений индуцированных в перинатальный период развития сдвигами в организме беременных, обусловленных гестозом, анемией, злоупотреблением алкоголем.

Полученные результаты свидетельствуют о нарушении отношений унифицированных продуктов белково-липидного и углеводного обменов, возможном субстратном дефиците, гормональной дисрегуляции в гипофизарно-тиреоидной системе, что может служить основой функциональных расстройств при минимальной мозговой дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кучма В.Р., Брызгунов И.П. (1994) Синдром дефицита внимания с гиперактивностью у детей. ТОО "Рарочь", Москва, 42.
2. Тржесоглава З. (1986) Легкая дисфункция мозга в детском возрасте. Медицина, Москва, 255 с.
3. Халецкая О.В., Трошин В.М. (1998) Журнал неврологии и психиатрии. № 9, 4-8.
4. Ross D.M., Ross S.A. (1982) Hyperactivity: current issues, research and theory. J. Wiley and Sons, N.Y.
5. Колесниченко Л.С., Кулинский В.И., Горина А.С. (1999) Вопр. мед. химии, 45, 58-64.
6. Пальчик А.Б. (2002) Эволюционная неврология. - СПб: "Питер". - 383 с.
7. Бредбери М. (1983) Концепция гематоэнцефалического барьера. Медицина, Москва.
8. Pardridge W.M. (1983) Physiol. Rev., 63, 1481-1535.
9. Hu B., Kurihara J., Wieloch T. (1995) J. Neurochem., 64, 1361-1369.
10. Obrenovitch T.P., Zilkha E. (1997) Br. J. Pharmacol., 122, 372 - 378.
11. Тенпермен Дж., Тенпермен Х. (1989) Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Мир, Москва.
12. Bergmeyer H.U., Bernt E. (1963) Methods of Enzym. Analysis., pp. 324 - 327.
13. Bergmeyer H.U., Holder M., Rej R. (1986) J.Clin. Chem. Clin Biochem., 24, 497 - 510.
14. Платонов А.Е. (2000) Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. Изд-во РАМН. Москва.
15. Голубев А.Г. (1996) Биохимия, 61, 2018-2039.
16. Баишева Г.М. (2001) Молекулярные механизмы формирования нарушений метаболизма при гиперферментемии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Уфа. - 46 с.
17. Долгов В.В., Шабалова И.П., Гитель Е.П., Шилин Д.Е. (2002). Лабораторная диагностика заболеваний щитовидной железы ТРИАДА. Тверь.

18. *Литвинов Р.Б.* (2000) Норма в медицинской практике. Справочное пособие. МЕДпресс, Москва.
19. *Линева О.И., Булгакова И.О.* (2000). Новые подходы к решению проблемы профилактики и лечения анемии беременных. Мат. II Российского форума "Мать и дитя". Москва, с.80 - 81.

Поступила 16.07.2002

**THE CONTENT OF UNIFIED METABOLITES AND THYROID HORMONES
IN BLOOD AND ORAL FLUID OF CHILDREN
WITH MINIMAL BRAIN DYSFUNCTION**

*F.N. Gilmiyarova¹, Yu.V. Pervova², V.M. Radomskaya¹,
N.Y. Gergel¹, S.V. Tarasova*

¹ Samara State Medical University, Chapaevskaya ul., 89, Samara, 443099 Russia;
tel.: 32 91 82; fax (88462) 33 29 76

² Samara State Pedagogical University, Institute for Correctional Pedagogics,
ul. Bratiev Korostelevykh, 248, Samara, 443001 Russia tel.: 32 74 90; fax (88462) 33 64 57

Minimal brain dysfunctions in children with various perinatal complications are accompanied by metabolic imbalance manifested by decreased total protein content, the tendency to reduced triglycerides, increased cholesterol concentrations in the oral fluid, the trend to hypoproteinaemia, hypoglycaemia, hypotriglyceridaemia. The most significant changes in the redox systems α -ketoglutarate-glutamate, oxaloacetate-malate, pyruvate-lactate, dioxyacetone phosphate- α -glycerophosphate in biological fluids were revealed in cases of antenatal alcoholisation. A certain correlation was found between anemia in pregnant women and hypothyroidal background in children. In addition, a high level of free and total thyroxine, that of total triiodthyronine were found in the oral fluid. Hypophysis - thyroid dysregulation in children with minimal brain dysfunction associated with gestosis in their mothers during pregnancy. was manifested by decreased content of total and free T_4 and T_3 in blood serum and increased level of the thyroid-stimulating hormone.

Key words: minimal brain dysfunction, biological fluids, thyroid hormones, metabolites.