

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
“СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ”
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ
РАЗВИТИЮ РОССИИ

Медико-биологический факультет
Кафедра биохимии и молекулярной биологии



УТВЕРЖДАЮ
Заведующий кафедрой
д. м. н., профессор
Сереев В.Ю.

Подпись удостоверяю
Инженер по кадрам
Подпись, дата
«12» 10 2009
(подпись, расшифровка подписи)

МЛПМУ ДЕТСКАЯ ГОРОДСКАЯ БОЛЬНИЦА №2 ДЕТСКАЯ ПОЛИКЛИНИКА №2



УТВЕРЖДАЮ
Главный врач
Киреева Л.И.

Подпись, дата

Отчет

О научно-исследовательской работе

Изучение влияния экстракта пихты сибирской «SIBEX. Пихта сибирская для
внутреннего применения» на антиоксидантную активность и биохимические
показатели утомляемости детей страдающих синдромом дефицита внимания и
гиперактивности



Научный руководитель:

профессор кафедры биохимии и
молекулярной биологии

ГОУ ВПО СибГМУ

д.б.н. Суханова Г.А.

Подпись, дата

заведующий педиатрическим отделением
ДГБ №2 ДП №2

врач-невролог Самарина С.В.

Подпись, дата

Томск 2009

Содержание

Используемые сокращения.....	3
Введение	4
Глава 1. Обзор литературы	5
1.1. Перекисное окисление липидов	5
1.2. Антиоксидантные системы.....	7
1.3. Биохимические показатели мышечного утомления.....	8
1.4. Синдром дефицита внимания у детей	10
1.5. Использование растительных экстрактов с антиоксидантной активностью.....	13
Глава 2. Материал и методы исследования	15
2.1. Материал исследования	15
2.2. Методы исследования	16
2.3. Статистическая обработка результатов.....	17
Глава 3. Результаты исследования.....	18
3.1. Показатели мышечного утомления и состояние перекисного окисления у практически здоровых детей	18
3.2. Нейропсихологические проявления, показатели мышечного утомления и состояние перекисного окисления у детей с синдромом дефицита внимания до применения экстракта пихты	18
3.3. Влияние экстракта пихты на нейропсихологические проявления, показатели мышечного утомления и состояние перекисного окисления у детей с синдромом дефицита внимания	22
Выводы	25
Список литературы.....	26

Используемые сокращения

ПОЛ – Перекисное окисление липидов

АФК – Активные формы кислорода

МДА – Малоновый диальдегид

АОЗ – Антиоксидантная защита

ПВК – Пировиноградная кислота

АТФ – Аденозинтрифосфат

МК – Молочная кислота

СДВГ – Синдром дефицита внимания и гиперреактивности

Введение

В современных условиях остро встают проблемы здоровья всех групп населения, так как его ухудшение в последние годы приобрело стойкую тенденцию. По сравнению со взрослыми ухудшение здоровья детей и подростков происходит более интенсивно и по большему числу заболеваний [12].

Современное общество обеспокоено состоянием здоровья детей, поступающих в школу. Значительно выросло число учащихся, испытывающих трудности при адаптации к учебному процессу, среди которых особую группу составляют дети с синдромом дефицита внимания и гиперактивности. Необходимость изучения нарушений у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью в дошкольном и младшем школьном возрасте обусловлена тем, что СДВГ является одной из наиболее частых причин обращения за психологической помощью, длительные проявления импульсивности и гиперактивности могут привести к формированию девиантных форм поведения. Когнитивные и поведенческие нарушения продолжают сохраняться почти у 70% подростков и более чем у 50% взрослых людей, которым в детстве ставился диагноз СДВГ. В подростковом возрасте у гиперактивных детей рано развивается тяга к алкоголю, наркотическим веществам. Для них в большей степени, чем для их сверстников, характерна склонность к правонарушениям. Последствия СДВГ во взрослом возрасте проявляются неудачами в личной жизни и карьере [24, 73, 75].

Предположительно патогенетической основой синдрома является нарушение нейромедиаторного обмена, который зависит от обмена витаминов, ферментов, макро- и микроэлементов и т. д. В патогенезе многих заболеваний, в том числе и неврологических патологий, принимают участие процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), которые относятся к универсальным неспецифическим реакциям. Изменение показателей перекисного окисления у детей при неврологической патологии тесным образом связано с формированием и развитием костно-мышечной системы [10, 42].

При отсутствии лечения могут развиваться хронические формы заболевания, часто сочетающиеся с серьезной психопатологией. Поэтому необходимо проводить своевременное выявление и коррекцию СДВГ [24, 32, 40]. Одной из проблем детей с СДВГ является подбор эффективного лечения, адекватного по длительности курса и с соблюдением принципа преемственности. Большинство препаратов при их длительном приеме вызывают нежелательные побочные эффекты [23, 72].

В настоящее время возрос интерес к фитотерапии и, соответственно к фитопрепаратам как наиболее безопасным лекарственным средствам. Растительные препараты предпочтительны при лечении детей: они лучше воспринимаются детским организмом, действуют более мягко и чаще всего не дают нежелательных осложнений и побочных эффектов [51, 52]. Имеются обширные сведения народной и официальной медицины о применении препаратов пихты при различных видах патологии. Химический состав пихты чрезвычайно богат и разнообразен. В хвое и молодых ветвях содержится эфирное масло, флавоноиды, дубильные вещества, хлорофилл, смолы, жирные и органические кислоты, фитонциды, углеводы, витамины, минеральные вещества.

Ученые Томского предприятия «Sibex» используя уникальную технологию и эксклюзивное оборудование, которые не имеют аналогов во всем мире, создали уникальный препарат – экстракт пихты сибирской для внутреннего применения. Новейшая оригинальная технология углекислотной экстракции позволяет отказаться от воздействия на растительное сырье высоких температур и применения токсичных органических растворителей, поэтому в продукции сохраняется соотношение всех действующих веществ пихты в том соотношении, которое есть в живом растении.

Экстракт пихты сибирской «SIBEX. Пихта сибирская для внутреннего применения» содержит огромное количество веществ, которые оказывают антиоксидантную активность [17, 28, 53]. В связи с вышеизложенным представляло интерес изучить влияние экстракта пихты на антиоксидантную

активность и биохимические показатели утомляемости детей, страдающих синдромом дефицита внимания и гиперактивности.

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния экстракта пихты сибирской «SIBEX. Пихта сибирская для внутреннего применения» на показатели окислительных процессов у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности, а также на динамику нейропсихологического статуса детей с СДВГ.

Задачи исследования:

1. Изучить содержание молочной и пировиноградной кислоты, интегрального показателя МК/ПВК, содержание малонового диальдегида и активность каталазы в сыворотке крови детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности.
2. Оценить влияние экстракта пихты сибирской «SIBEX. Пихта сибирская для внутреннего применения» на биохимические показатели окислительных процессов, на динамику нейропсихологических проявлений у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Перекисное окисление липидов

Перекисное окисление липидов – сложный многостадийный цепной процесс окисления кислородом липидных субстратов, главным образом полиненасыщенных жирных кислот, включающий стадии взаимодействия липидов со свободнорадикальными соединениями и образования свободных радикалов липидной природы. Перекисное окисление фосфолипидов биологических мембран играет важную роль в жизнедеятельности живых организмов [10, 60].

Перекисное окисление является альтернативным процессу биологического окисления. Оно представляет собой типичный цепной процесс с выраженным разветвлением. Реакция цепного окисления липидов протекает в несколько стадий, которые получили название: инициирование (за рождение цепи), продолжение цепи, разветвление цепи и обрыв цепи [13, 60].

Активаторами перекисного окисления липидов служат свободнорадикальные формы кислорода. Свободные радикалы – это частицы с неспаренными электронами на внешней атомной орбитали, отличающиеся высокой реакционной способностью. Они обладают высокой химической активностью и, взаимодействуя с молекулами, могут превращать их также в свободные радикалы [9, 16, 60].

Главным источником кислородсодержащих радикалов в организме является дыхательный молекулярный кислород. При полном восстановлении молекула кислорода превращается в две молекулы воды. При неполном восстановлении возникают активные формы кислорода (АФК) [33, 54, 78].

В результате одноэлектронного восстановления молекулярного кислорода в клетках образуется супероксидный анион-радикал, который возникает в электронпереносящей цепи митохондрий, в реакциях, катализируемых некоторыми окислительными ферментами, при аутоокислении моноаминов и других соединений. При реакции дисмутации двух супероксидных радикалов образуется молекула перекиси водорода. Другими источниками перекиси водорода являются реакции, катализируемые некоторыми оксидазами. К наиболее реакционноспособным и поэтому наиболее опасным радикалам кислорода относится гидроксильный радикал. Он представляет собой чрезвычайно мощный окислитель, который может атаковать все органические соединения. Значительная часть гидроксильных радикалов в живых организмах генерируется в результате реакций перекиси водорода и супероксидных радикалов с каталитическими количествами металлов переменной валентности, в первую очередь, с ионами железа и меди. Наряду с гидроксильным радикалом непосредственными

ициаторами перекисного окисления могут быть и другие свободные радикалы, например, гидроксид, а также синглетный кислород и ряд других активных форм кислорода [9, 15, 42, 54, 60, 79].

Указанные радикалы вступают во взаимодействие между собой с образованием перекиси водорода либо могут непосредственно окислять органические молекулы (жирных кислот, участки белковых комплексов) с образованием свободнорадикальных фрагментов таких молекул или перекисных соединений, образующих новые радикалы и гидроперекиси, распад которых также ведет к появлению радикалов. Таким образом, при отсутствии реакции обрывания цепи процессы свободнорадикального окисления могут приобрести лавинообразный, неконтролируемый характер [14, 27, 41, 60].

Особенно подвержены перекисному окислению липидов ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов мембран. Атом водорода, расположенный у них рядом с двойной связью, очень непрочен связан с соответствующим атомом углерода. Водород быстро переходит к окислителю, в результате чего возникает алкильный радикал, который мгновенно реагирует с находящимся в среде окисления молекулярным кислородом и превращается в гидроперекись (липидпероксильный радикал). С этого момента начинается цепной каскад реакций перекисации липидов. Липидпероксильный радикал может вступать во взаимодействие с новой молекулой ненасыщенной жирной кислоты, при этом образуется следующая молекула алил-радикала и липидный гидропероксид. Липидные пероксиды – неустойчивые соединения и могут спонтанно или при участии ионов металлов переменной валентности разлагаться с образованием липидоксильных радикалов, способных иницировать дальнейшее окисление липидного субстрата [60, 67, 78].

К продуктам ПОЛ относятся гидроперекиси липидов, перекисные радикалы, диеновые конъюгаты, которые тоже подвергаются ПОЛ с образованием альдегидокислоты и малонового диальдегида (МДА). Образование и накопление диеновых конъюгатов увеличивает полярность гидрофобных углеводородных остатков жирных кислот, которые образуют липидный бислой мембран. Это вызывает цепь реакций, изменяющих структуру, а затем и функции мембран. Конъюгированные диены, триены и продукты рекомбинации липидных радикалов не утилизируются, а накапливаются в клетках вместе с окисленными белками в виде «липофуциновых гранул» [10, 11, 25, 80].

Процессы перекисного окисления липидов необходимы в нормально функционирующих клетках. Позитивные функции АФК связаны с включением их в продуцирование энергии, фагоцитоз, регулирование клеточного роста и межклеточной сигнализации, а также в синтез биологически важных соединений. При избыточном появлении свободнорадикальных форм процесс окисления многократно усиливается. Увеличенное образование свободных радикалов в организме и связанное с этим усиление процессов перекисного окисления липидов сопровождается нарушениями в свойствах биологических мембран и функционировании клеток [11, 42, 46, 79].

Повышение активации ПОЛ приводит к окислению сульфгидрильных групп мембранных белков и инактивации ион-транспортных ферментов. Продукты ПОЛ оказывают токсическое действие за счет сшивок биополимеров, увеличивают ионную проницаемость липидного бислоя, что приводит к набуханию митохондрий и разобщению окислительного фосфорилирования. В процессе ПОЛ образуются неустойчивые гидроперекиси, распад которых приводит к появлению продуктов, представляющих собой высокотоксичные соединения (диеновые конъюгаты, шиффовы основания) [11, 60, 67].

Одним из наиболее важных продуктов, образующихся в процессе перекисного окисления липидов, является малоновый диальдегид. Он обладает деструктивным воздействием на клеточные мембраны, является мутагеном и обладает выраженной цитотоксичностью. Содержание малонового

диальдегида коррелирует с уровнем ПОЛ. Уровень МДА является весьма информативным показателем деградации липидов. Установлено что увеличение в сыворотке крови уровня МДА свидетельствует об активации процесса свободнорадикального окисления [11, 42, 60, 79].

Синдром липидной пероксидации является общим ключевым фактором, опосредующим повреждение мембранных структур органов и тканей при многих заболеваниях. Его роль в патогенезе показана при многих заболеваниях печени, артритях, атеросклерозе, ряде инфекций, вызываемых паразитами (например, малярии), заболеваниях легких, гипоксических, гипероксических и реперфузионных повреждениях органов и тканей, злокачественных опухолях, травмах, ожогах, катаракте и др. На разнообразных моделях стресса показано, что активация окисления липидов свидетельствует о срыве адаптивных механизмов и опосредует различные проявления повреждающего действия экстремальных факторов [27, 46].

В связи с важной ролью перекисного окисления липидов в патогенезе различных заболеваний определение продуктов этого процесса главным образом конъюгированных диенов, малонового диальдегида в биологическом материале (сыворотке и плазме крови, эритроцитах, моче, конденсате выдыхаемого воздуха и т.д.) имеет все возрастающее диагностическое и прогностическое значение [62].

1.2. Антиоксидантные системы

Согласно современным данным, ПОЛ является метаболическим процессом, который постоянно происходит в любой клетке и в различных мембранных структурах. Значительное повышение активности свободнорадикального окисления липидов может привести к нарушению функции клетки и как следствие к развитию патологии [14, 20]. Принято делить химические соединения и физические воздействия, влияющие на скорость ПОЛ, на прооксиданты (усиливают процессы перекисного окисления) и антиоксиданты (тормозят перекисное окисление липидов). Свойствами прооксидантов обладают ионы металлов переменной валентности, активные формы кислорода, перекись водорода, витамин D и др. [14, 60].

Поддерживать ПОЛ на определенном физиологическом уровне помогает система антиоксидантной защиты (АОЗ). Антиоксидантная система человеческого организма представлена комплексом ферментов, белков (ферритин, трансферрин, альбумин и др.) и низкомолекулярных соединений небелковой структуры. Основная ее функция – контроль и торможение свободнорадикальных процессов во всех органах и тканях, а также обезвреживание токсических продуктов, которые вызывают мембранодеструктивный эффект [14, 20, 39, 54, 60, 79].

Хотя сам процесс ПОЛ развивается в виде цепных реакций в липидной фазе мембран и липопротеинов, начальные (а возможно, и промежуточные) стадии этой сложной системы реакций протекают в водной фазе. Часть защитных систем клетки также локализуется в водной фазе, а часть в липидной фазе. В зависимости от этого можно говорить о водорастворимых и гидрофобных антиоксидантах [11, 35, 85].

К жирорастворимым антиоксидантам относятся витамины групп Е, К, убихинон, билирубин, стероидные гормоны. Наиболее значимый жирорастворимый антиоксидант – α -токоферол, он взаимодействует с гидроксильным радикалом и оказывает подавляющее влияние на синглетный кислород, сохраняя активность мембраносвязанных ферментов. В организме α -токоферол не синтезируется, он относится к группе витаминов (витамин Е), является универсальным жирорастворимым антиоксидантом и природным иммуномодулятором, нормализуя показатели клеточного и гуморального иммунитета [11, 43, 58, 59, 85].

Среди водорастворимых антиоксидантов наиболее важны глутатион, играющий ключевую роль в защите клеток от токсических интермедиатов кислорода, адреналин, серосодержащие аминокислоты (метионин, цистеин).

К антиоксидантам также относятся вещества-синергисты. Они являются донорами водорода и способны восстанавливать окисленную форму антиоксиданта, тем самым, замедляя его расходование. К веществам синергистам относятся аскорбиновая, лимонная, никотиновая кислоты [33, 43, 59, 60, 85].

Регуляторным компонентом ПОЛ также являются ферменты, участвующие в образовании (например, некоторые оксидазы) или гибели (супероксиддисмутаза) активных форм кислорода и свободных радикалов, а также в разложении перекисей без образования свободных радикалов (каталаза, пероксидазы). Их активность, в частности каталазы, используется как показатель оценки антирадикальной защиты и резистентности организма, увеличение содержания которой можно рассматривать как приспособительную реакцию в ответ на усиление процессов ПОЛ [9, 19, 54, 60].

Ферментативная антиоксидантная система по мощности превосходит неферментативную систему. Различают три линии ферментативной защиты от активных кислородных соединений с помощью: 1) супероксиддисмутазы; 2) каталазы и глутатионпероксидазы; 3) глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы [15, 27, 54, 60].

Одним из наиболее филогенетически древних ферментов антиоксидантной защиты является каталаза, которая относится к классу оксидоредуктаз, катализирующих окислительно-восстановительные реакции, и входит в группу гидропероксидаз – ферментов, использующих в качестве субстрата перекись водорода или органические перекиси. Поэтому наряду с каталазной активностью этот фермент обладает пероксидазной активностью. Каталаза – хромопротеид с молекулярной массой около 240 000 Д, состоит из четырех субъединиц, имеющих по одной группе гемма. Каталаза локализуется в основном в пероксисомах, частично – в микросомах и в меньшей мере – в цитозоле [9, 42, 85].

В организме человека наиболее насыщены каталазой эритроциты и печень, поскольку они являются главными барьерами для токсических веществ. В остальных клетках крови, органах и межтканевых жидкостях каталаз содержится в значительно меньших количествах [15, 27, 57].

Важная роль каталазы в антиоксидантной защите заключается в подавлении образования гидроксильных радикалов, так как при недостаточной активности каталазы происходит разложение перекиси водорода с образованием гидроксильных радикалов [25, 79].

Следует отметить, что в борьбе с оксидантным стрессом принимают участие и антиоксиданты, поступающие в составе пищи: минеральные вещества (соединения селена, магния, меди), некоторые аминокислоты, флавоноиды (растительные полифенолы), карнозин, каротин, ликопин, фитиновая кислота. Однако их роль сводится к минимуму, если учесть, что в рационе современного человека преобладают рафинированные и технологически обработанные продукты, лишенные природных качеств (даже при условии преобладания в рационе продуктов растительного происхождения), что является причиной хронической недостаточности антиоксидантов в организме человека [43, 45]. Ранняя терапия антиоксидантами в настоящее время рассматривается как реальный патогенетически обусловленный метод коррекции различных заболеваний, связанных с активацией процесса ПОЛ [2, 54].

1.3. Биохимические показатели мышечного утомления

Физиологическое утомление – это состояние, субъективно ощущаемое как чувство «слабости, вялости», вызываемое тяжелой нагрузкой и характеризующееся пониженной работоспособностью.

Оно может быть физическим (мышечным) и нейропсихическим (центральный). Обе формы утомления проявляются при физической и интеллектуальной деятельности, и нельзя разделить одну от другой. Тяжелая физическая работа приводит в первую очередь к мышечному утомлению, а усиленная или монотонная умственная нагрузка вызывает преимущественно утомление центрального типа [29, 50, 76].

Мышечная утомляемость – неспособность мышц поддерживать мышечное сокращение заданной интенсивности – связано с присутствием избытка аммиака, усиливающего анаэробный гликолиз, блокируя выход молочной кислоты. Повышение уровня аммиака и ацидоз лежат в основе метаболических нарушений при мышечной утомляемости. Эти процессы играют определяющую роль в формировании усталости, связанной с физиологическим утомлением [50, 52, 76].

Известно, что при мышечной работе человека усиливается потребление кислорода организмом, необходимого для синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) при повышенных энергозатратах. Наряду с этим происходит мобилизация энергии анаэробного распада креатинфосфата и гликогена. В организме накапливается много недоокисленных продуктов, таких как молочная кислота (МК) и пировиноградная кислота (ПВК). Создается кислородная задолженность, наблюдается снижение парциального давления кислорода в тканях или гипоксия. Длительная работа в условиях гипоксии приводит к утомлению мышц, нарушению функций мышечных клеток, снижению работоспособности организма [9, 50, 68, 70].

В нормальных условиях соотношение лактат : пируват составляет 10:1. Практически все клетки способны вырабатывать лактат. Ткани с высоким уровнем метаболизма (кишечник, мозг, скелетные мышцы и др.) приносят наибольший вклад в ежедневную продукцию лактата, формируя его нормальный уровень в крови около 1,3 ммоль/л. Базисная продукция лактата в энергично работающих скелетных мышцах может увеличиваться в десятикратном размере. Метаболизация лактата осуществляется в основном в печени путем превращения в пируват. Следовательно, уровень лактата зависит от метаболизма пирувата. Для понимания роли пирувата важна реакция конверсии пирувата в ацетил-коэнзим-А под воздействием пируватдегидрогеназы, который затем в свою очередь метаболизируется в цикле Кребса (цикл трикарбоновых кислот) с последующим окислительным фосфорилированием с образованием основного универсального источника энергии – АТФ. Пируват может быть использован также для регенерации глюкозы путем конверсии в оксалоацетат. Таким образом, лактат может быть превращен обратно в глюкозу, которая, соответственно, может быть метаболизирована в лактат (так называемый цикл Кори). Пируват может быть преобразован в аланин и альфа-кетоглутамат. Обратимость этой реакции восстанавливает пируват, который может быть использован для окисления или глюконеогенеза. Так как лактат образуется из пирувата, можно сделать заключение, что, уровень лактата будет расти при избыточном образовании пирувата, нарушении его утилизации или конверсии в ацетил-коэнзим-А. Утилизация пирувата нарушается при дефиците пируватдегидрогеназы (врожденные нарушения метаболизма). Дисфункция пируватдегидрогеназного комплекса может проявляться также при сепсисе, приводя к повышению уровня пирувата и лактата в крови. Клинически наиболее значимой причиной снижения утилизации пирувата является дефицит клетки по кислороду, так как оба процесса: и окисление пирувата и глюконеогенез требуют наличия кислорода. Следовательно, при дефиците кислорода глюкоза в большей степени конвертируется в лактат с образованием только 2 молей АТФ вместо 34 молей при метаболизации в цикле Кребса. Таким образом, накопление лактата, естественного для анаэробного гликолиза вещества, в плазматическом секторе свидетельствует об истощении окислительного метаболического потенциала вследствие возрастания энергетических потребностей [37, 52, 69, 77, 81].

Как уже было отмечено, при физической нагрузке потребление кислорода в органах возрастает в несколько раз. Соответственно повышается уровень свободнорадикальных процессов. Также активации процесса ПОЛ способствует ацидоз, вызванный накоплением лактата при развитии утомления. Усиленное образование продуктов ПОЛ в организме при мышечной нагрузке может свидетельствовать о снижении активности АОС. Соотношение этих процессов в организме во многом определяет структуру и функции биологических мембран [4, 77].

Нейропсихическое утомление ведет к снижению трудоспособности вследствие нарушений центральной нервной регуляции, связанных, в первую очередь, с функциональным состоянием ретикулярной формации. При нейропсихическом утомлении происходит нарушение проводимости в нервно-мышечном синапсе, затрудняется ресинтез ацетилхолина, требующий участия АТФ как источника энергии для синтеза. Это проявляется замедлением процессов передачи информации, ухудшением когнитивных функций, ослаблением сенсорного восприятия и моторной функции. Нейропсихическое утомление может сопровождаться депрессивными и тревожными реакциями, раздражительностью, эмоциональной лабильностью и сниженной психомоторной активностью. Таким образом, центральная роль в развитии утомления принадлежит нервной системе [29, 50, 76].

1.4. Синдром дефицита внимания у детей

Синдром дефицита внимания и гиперактивности – дисфункция центральной нервной системы (преимущественно ретикулярной формации головного мозга), проявляющаяся трудностями концентрации и поддержания внимания, нарушениями обучения и памяти, а также сложностями обработки экзогенной и эндогенной информации и стимулов [5, 21].

Термин "синдром дефицита внимания" был выделен в начале 80-х годов из более широкого понятия "минимальной мозговой дисфункции" [18, 73].

В 1980 г. Американской ассоциацией психиатров была разработана рабочая классификация – DSM-IV (the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition), – согласно которой случаи, описанные ранее как минимальная мозговая дисфункция, предложено рассматривать как синдром дефицита внимания и синдром гиперактивности. Основной предпосылкой явился тот факт, что наиболее частые и значимые клинические симптомы минимальной мозговой дисфункции включали нарушение внимания и гиперактивность. В последней классификации DSM-IV данные синдромы объединены под одним названием "синдром дефицита внимания и гиперактивности" [71, 88]. В МКБ-10 синдром рассматривается в разделе "Эмоциональные расстройства и расстройства поведения, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте" в подразделе "Нарушение активности и внимания" (F90.0) и "Гиперкинетическое расстройство поведения" (F90.1) [5, 23, 47].

Частота синдрома дефицита внимания и гиперактивности, по данным разных авторов, варьирует от 2,2% до 18% у детей школьного возраста. Подобные различия объясняются несоблюдением четких критериев диагноза [5, 21, 83, 86]. Согласно данным Американской ассоциации психиатров, синдромом дефицита внимания и гиперактивности страдают около 5% детей школьного возраста. Практически в каждом школьном классе есть, по крайней мере, один ребенок с данным заболеванием [73, 75, 84].

Мальчики страдают этим заболеванием в 2 раза чаще девочек. Высокая частота симптомов заболевания у мальчиков может быть обусловлена более высокой уязвимостью плода мужского пола по отношению к патогенетическим воздействиям во время беременности и родов. У девочек большие полушария головного мозга менее специализированы, поэтому они имеют больший резерв компенсаторных функций при поражении центральной нервной системы по сравнению с мальчиками [24, 40].

Согласно классификации DSM-IV выделяют 3 варианта течения синдрома дефицита внимания и гиперактивности в зависимости от преобладающих клинических симптомов:

- синдром, сочетающий дефицит внимания и гиперактивность;
- синдром дефицита внимания без гиперактивности;
- синдром гиперактивности без дефицита внимания.

До 40% всех больных страдают только дефицитом внимания без гиперактивности. Дефицит внимания без гиперактивности чаще наблюдается у девочек [5, 21].

К основным диагностическим критериям СДВГ по современной классификации относятся:

- несоответствующие нормальным возрастным характеристикам и свидетельствующие о недостаточных адаптационных возможностях нарушения внимания, гиперактивность и импульсивность;
- появление и развитие симптомов в возрасте младше 7 лет;
- сохранение симптомов на протяжении как минимум 6 месяцев в такой степени выраженности, которая свидетельствует о плохой адаптации ребенка;
- проявление недостаточной адаптации в различных ситуациях, несмотря на соответствие уровня интеллектуального развития нормальным возрастным показателям.

Проявления СДВГ могут быть распределены на три основные группы: нарушения внимания, признаки импульсивности и гиперактивности, а также симптомы статико-локомоторной недостаточности. К нарушениям внимания относятся, в частности, трудности его удерживания (ребенок несобран, не может самостоятельно довести выполнение задания до конца), снижение избирательности внимания и неспособность надолго сосредоточиться на определенной деятельности, выраженная отвлекаемость, неусидчивость, частые переключения с одного занятия на другое, постоянное забывание того, что нужно сделать, потери своих вещей, необходимых в школе и дома. Дефицит внимания бывает особенно очевидным в новых для ребенка ситуациях, когда ему необходимо действовать без посторонней помощи [5, 22, 83, 84].

Импульсивность выражается в том, что ребенок часто действует, не подумав. В классе во время уроков он выкрикивает ответ, не дослушав вопроса, без разрешения встает со своего места; перебивает других, вмешивается в разговор или работу находящихся рядом детей или взрослых; бывает не в состоянии ждать своей очереди в играх и во время занятий; может совершать необдуманные поступки и попадать в опасные ситуации. Импульсивность приводит к крайней нетерпеливости, излишней активности в отстаивании собственных интересов, невзирая на требования родителей и педагогов, что нередко создает конфликтные ситуации [32, 48, 75].

Избыточная двигательная активность детей с СДВГ бывает бесцельной, не соответствующей требованиям конкретной обстановки. Следует отметить, что выраженность гиперактивности среди детей с СДВГ варьирует, и она наиболее типична для них в дошкольном и младшем школьном возрасте. В дальнейшем она проявляется в виде неусидчивости, суетливости, признаков двигательного беспокойства (ребенок вертится, сидя на стуле постоянно что-то теребит и вертит в руках, трясет ногой и т.д.). Наряду с гиперактивностью, в двигательной сфере у детей с СДВГ обычно обнаруживаются нарушения координации движений, несформированность мелкой моторики и праксиса (сложности при завязывании шнурков, застегивании пуговиц, освоении навыков рисования и письма). Трудности, связанные с удерживанием равновесия и недостаточностью зрительно-пространственной координации, служат причинами моторной неловкости и повышенного риска травматизма. Гиперактивность, или чрезмерная двигательная расторможенность, является проявлением утомления. Утомление у ребенка идет не так, как у взрослого, который контролирует это со-

стояние и вовремя отдохнет, а проявляется в перевозбуждении (хаотическом подкорковом возбуждении), слабом его контроле [5, 22, 32, 48, 75, 83, 84, 86].

К подростковому возрасту, повышенная двигательная активность в большинстве случаев исчезает, а импульсивность и дефицит внимания сохраняются. По статистике поведенческие нарушения сохраняются у 70% подростков и 50% взрослых, в детстве страдающих дефицитом внимания [18, 21].

Для объяснения патогенеза СДВГ предложены многочисленные нейроморфологические, генетические, нейрофизиологические, биохимические и социально-психологические концепции. Несмотря на это к настоящему времени причины и механизмы развития СДВГ остаются недостаточно выясненными. Известно, что в основе развития многих случаев СДВГ лежат наследственная предрасположенность и повреждения развивающегося мозга в периоды беременности и родов (то есть перинатальные патологические факторы), приводящие к нарушениям морфофункционального онтогенеза ЦНС [40, 73, 87].

Факторами, прогностически неблагоприятными для развития СДВГ, в первую очередь являются: хроническая гипоксия плода, гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорожденных, недоношенность, особенно с рождением на сроках беременности 35–36 недель, переносимость, а также внутриутробная гипотрофия. На первом году жизни 60% детей с СДВГ наблюдаются неврологом с диагнозом перинатальная энцефалопатия, которая чаще всего проявляется в виде синдрома повышенной нервно-рефлекторной возбудимости и/или умеренной задержки психомоторного развития. Перенесенные в процессе внутриутробного развития повреждения ЦНС могут стать причиной возникновения у ребенка нарушений поведения и трудностей обучения, хотя подобная связь не всегда очевидна, и ее не всегда бывает просто подтвердить в связи с многообразием патологии течения беременности [7, 72, 74].

За последние годы накоплены данные, подтверждающие роль наследственности в развитии СДВГ. Во многих семьях симптомы СДВГ определяются не только у ближайших, но и двоюродных родственников. СДВГ значительно чаще встречается среди родственников мужского пола, что соответствует межполовым различиям распространенности СДВГ в популяции. В настоящее время изучаются несколько кандидатных генов, которые могут детерминировать СДВГ. В их число входят гены, регулирующие обмен нейромедиаторов в мозге, в частности гены дофаминергической системы: ген белка-переносчика дофамина (хромосома 5), ген рецептора дофамина типа 4 (хромосома 11), ген фермента дофамин-бета-гидроксилазы (хромосома 9) [24, 72, 83, 84].

Важную роль в формировании СДВГ наряду с биологическими факторами (ранним органическим повреждением мозга, механизмами наследственности) играют социально-психологические факторы, особенно внутрисемейные. Среди неблагоприятных внутрисемейных социально-психологических факторов чаще отмечается воспитание в неполной семье, низкий уровень материальной обеспеченности семьи, низкий уровень образования у родителей, частые конфликты, неудовлетворительные условия проживания, алкоголизм у родителей, несогласованность подходов к воспитанию ребенка. Не вызывает сомнения то, что возможности компенсации когнитивных и поведенческих нарушений, свойственных детям с СДВГ, существенно ограничиваются при отсутствии понимания родителями и окружающими взрослыми причин и проявлений этих нарушений, неправильном отношении и недостаточном внимании к детям [21, 40, 86].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о сложном взаимодействии биологических и социально-психологических факторов при формировании СДВГ у детей [18, 84].

Оказание помощи детям с СДВГ должно быть своевременным, носить комплексный характер и объединять различные подходы, в том числе методы модификации поведения (специальные воспитательные приемы для родителей и педагогов), методы психолого-педагогической коррекции, психотерапии, а также медикаментозное лечение. Применение современных методов помогает детям с СДВГ достичь значительных результатов, постепенно преодолеть трудности в обучении, поведении и общении, но необходимыми условиями для этого являются своевременность, последовательность и достаточная продолжительность оказываемой помощи [18, 22, 23, 48].

По индивидуальным показаниям назначается медикаментозная терапия. При СДВГ в первую очередь показаны препараты ноотропного ряда, оказывающие стимулирующее действие на недостаточно сформированные у детей этой группы когнитивные функции (внимание, память, организация, программирование и контроль психической деятельности, речь, праксис). С учетом этого обстоятельства, не следует воспринимать положительный эффект препаратов со стимулирующим действием как парадоксальный (учитывая имеющуюся гиперактивность). Наоборот, высокая эффективность ноотропов представляется закономерной, тем более что гиперактивность является лишь одним из проявлений СДВГ и сама обуславливается нарушениями со стороны высших психических функций. Кроме того, эти препараты положительно действуют на обменные процессы в ЦНС и способствуют созреванию тормозных и регуляторных структур мозга. Выбор лекарственного препарата осуществляет врач. К числу основных и наиболее эффективных ноотропных средств, успешно используемых при лечении СДВГ у детей, относятся инстенон, церебролизин, ноотропил, энцефабол, фенибут и некоторые другие [18, 22, 23, 74, 86].

Медикаментозная терапия при СДВГ должна включать витаминотерапию, применение при необходимости сосудорасширяющих средств, вегетотропных препаратов, антигипоксантов, ноотропов, улучшающих обмен веществ в мозговой ткани, насыщающих мозг кислородом, повышающих его энергетику. Некоторые авторы отмечают большие возможности растительных адаптогенов, содержащих большое количество антиоксидантов, витаминов, микроэлементов [18, 40, 48, 72].

1.5. Использование растительных экстрактов с антиоксидантной активностью

В последние годы значительно возрос интерес к препаратам растительного происхождения, как в нашей стране, так и за рубежом. Успех применения таких препаратов подтвержден медицинской практикой многих стран Азии, Африки, Америки и Европы, в которых с успехом используются препараты из лекарственного растительного сырья в лечебных и лечебно-профилактических целях [11].

Загрязнение окружающей среды, избыточное потребление синтетических лекарств, пищевых добавок и консервантов, к которым человек эволюционно неприспособлен, а также недостаток в пище растительных компонентов, содержащих, в частности, антиоксиданты, обуславливает снижение резистентности организма к неблагоприятным факторам внешней среды, прогрессивно снижает иммунологическую реактивность организма, ведет к росту заболеваемости и хронизации болезней, сокращению продолжительности жизни и более высокой смертности [2, 11, 51]. Поэтому в последнее время как никогда актуальной является задача восстановления функций органов и систем человеческого организма, ответственных за адаптацию к неблагоприятным факторам окружающей среды, восстановление работоспособности. Один из самых эффективных путей оздоровления населения состоит в широком применении природных биорегуляторов, адаптогенов, антиоксидантов [1, 11, 43, 45].

Природные антиоксиданты, как правило, регулируют степень влияния неферментативного свободнорадикального окисления на большинство биохимических процессов организма, создавая

тем самым оптимальные условия для метаболизма и обеспечения нормального роста клеток и тканей. Это обуславливает повышенный интерес к поиску профилактических и лечебных антиоксидантных средств природного происхождения, основным преимуществом которых является их многостороннее и щадящее воздействие на организм, отсутствие или незначительность проявления побочных эффектов [43, 49, 67].

Пихта сибирская (*Abies sibirica*) – широко известное хвойное дерево семейства сосновые. Целебные свойства пихты сибирской издревле используются в народной медицине. Наряду с противовоспалительными, антибактериальными, противовирусными свойствами, настои и отвары пихты рекомендуются при упадке сил, снижении работоспособности и истощении [30, 53].

Экстракт пихты сибирской – известное средство в медицине. Он обладает выраженным противовоспалительным, регенерирующим, бактерицидным, антиоксидантным действием, повышает защитные функции организма. Наличие витаминных комплексов, макро- и микроэлементов, хлорофилла и его производных способствует стимуляции кроветворной и иммунной системы [30, 44].

Химический состав пихты чрезвычайно разнообразен. В хвое и молодых ветвях пихты сибирской содержится эфирное масло, главными составными частями которого являются борнилацетат и свободный борнеол. Кроме того, в эфирном масле присутствуют камфен, α - и β -пинен, сантен, бисаболен и фелландрен. В хвое также содержатся флавоноиды, дубильные вещества, аскорбиновая кислота, хлорофилл, каротиноиды, витамин Е, стерины, фитонциды, макро- и микроэлементы [30, 36, 53, 63, 64].

Классически экстракцию из растительного сырья ведут методом водно-паровой дистилляции. Несомненно, что изначально перед обработкой пихты тем или иным способом ее состав одинаков. Обработка пихты водяным паром требует соблюдения определенных условий температуры, давления, продолжительности процесса. Естественно, что при температуре 100°C и выше многие полезные природные вещества из растительного сырья разрушаются. Да и сам процесс водной экстракции не позволяет выделить полный комплекс действующих веществ, присутствующий в хвое пихты.

Углекислотный экстракт пихты сибирской «SIBEX. Пихта сибирская для внутреннего применения» произведен ООО «SIBEX», г. Томск. Уникальность технологии углекислотного экстрагирования заключается в том, что происходит максимальное извлечение полезных веществ из природного сырья на фоне минимального разрушения их под действием температуры. Для получения экстракта используется только свежезаготовленная древесная зелень пихты, из которой сжиженной углекислотой при температуре до 40°C извлекают сок со всеми растворенными в нем полезными веществами. Во время получения экстракта вода не добавляется ни на одном этапе процесса экстрагирования, а за счет большого содержания экстрагируемых веществ в экстракт не добавляется никаких консервантов и стабилизаторов для увеличения сроков его хранения. Поэтому экстракт обладает множеством полезных свойств [17, 28].

Получаемый экстракт является натуральным клеточным соком пихтовой хвои, содержащим целый комплекс биологически активных веществ, в том числе, каротин, аскорбиновую кислоту, витамины группы В, флавоноиды, мальтол, а также макро- и микроэлементы. Эффективность экстракта пихты в первую очередь определяется его общеукрепляющими и тонизирующими свойствами. Благодаря наличию природного комплекса витаминов и других биологически-активных веществ экстракт активизирует тканевое дыхание, нормализует обменные процессы, улучшает трофику тканей; препятствует усиленному накоплению в клетках и тканях организма свободных радикалов и

перекисей на фоне различных заболеваний, стрессорных воздействий, в результате процесса старения, т.е. обладает антиоксидантным действием [1, 26, 30, 53].

Флавоноиды предупреждают атеросклеротические изменения сосудов и оказывают существенную сосудоукрепляющую активность, особенно в сочетании с аскорбиновой кислотой [80]. Изофлавоноиды, как и биофлавоноиды, способны оказывать прямое антиоксидантное действие, которое связывают с их способностью акцептировать свободные радикалы и хелатировать ионы металлов, катализирующие процессы окисления, ингибируя таким образом, перекисное окисление липидов [3]. Под действием изофлавоноидов уменьшается содержание малонового диальдегида и активируется супероксиддисмутаза [51, 61]. Витамин С и каротиноиды составляют антиоксидантную витаминную группу. Каротиноиды эффективно уничтожают свободные радикалы и, являясь предшественниками витамина А, служат для поддержания целостности мембранных структур, влияют на процессы дифференциации и пролиферации клеток. Аскорбиновая кислота является мощным антиоксидантным синергистом каротина и токоферола, играет значительную роль при токсическом действии различных соединений. Тиамин и рибофлавин активизируют антиоксидантные ферменты каталазу и пероксидазу. Медь и цинк входят в состав антиоксидантных ферментов супероксиддисмутаза. Железо необходимо для эритропоэза и входит в состав транспортных белков, которые относятся к антиоксидантным механизмам защиты [1, 36, 38, 44, 49].

Экстракт пихты сибирской «SIBEX. Пихта сибирская для внутреннего применения» изменяет состояние организма в целом: оказывает иммуностимулирующее, противовоспалительное, антибактериальное, гемостимулирующее действие, нормализует обменные процессы, улучшает обмен веществ в тканях, активизирует защитные силы организма к повышенным физическим нагрузкам. Регулярный прием профилактически-лечебного экстракта снижает заболеваемость людей различными инфекционно-воспалительными заболеваниями, повышает работоспособность и снимает физическую усталость [36, 53, 63, 64].

Таким образом, экстракт пихты сибирской «SIBEX. Пихта сибирская для внутреннего применения» может применяться как компонент комплексного лечения и профилактики различных заболеваний, в том числе и при неврологических нарушениях у детей, в основе которых лежат изменения окислительных процессов организма. Экстракт рекомендуется в качестве симптоматического воздействия, а также для повышения неспецифической резистентности ко многим видам патологий и нагрузок на организм.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Материал исследования

В ходе работы было обследовано 110 детей обоего пола в возрасте от 5 до 14 лет. Общее количество детей, участвующих в исследовании, и их разделение на группы приведены в таблице 1.

Таблица 1

Группы детей в исследовании по изучению влияния экстракта пихты сибирской «SIBEX. Пихта сибирская для внутреннего применения» на показатели окислительных процессов на фоне синдрома дефицита внимания

Группы детей	Количество детей
Контрольная	17
Основная	93
Всего	110

Группу контроля представили 17 клинически здоровых детей, не состоящих на учете у невролога. Основную группу составили 93 ребенка, страдающих синдромом дефицита внимания и гиперактивности. Диагноз СДВГ устанавливался на основании критериев 10-го пересмотра международной классификации болезней, основывался на клинических проявлениях и опроснике J.Swanson (2000). Последний включает в себя 43 вопроса с характеристикой личностных показателей. Анализ по опроснику, по мере заполнения его родителями и учителями, проводился у 47 детей основной группы до и после приема экстракта пихты сибирской. По результатам скрининга опросника J.Swanson можно судить о наличии симптомов СДВГ по шкалам «невнимательность» – INATT, «импульсивность/гиперактивность» – IMP/HYP, «оппозиционные расстройства» – ODD и «невнимательность без гиперактивности» – ADDH.

Все 93 ребенка основной группы с СДВГ принимали экстракт пихты сибирской «SIBEX. Пихта сибирская для внутреннего применения». По согласованию с родителями детям в течение полутора месяцев был проведен курс приема экстракта пихты, который принимался внутрь по 20 капель (1 мл), разведенные в 100 мл воды, 1 раз в день в утренние часы за 20 минут до еды.

На протяжении всего периода исследования, т.е. в момент приема экстракта пихты дети не получали другие фармакологические средства и сопутствующего лечения.

Обследование детей проводилось по общепринятой методике: изучение анамнеза, жалоб, объективных данных неврологического статуса с использованием традиционных клинко-лабораторных исследований. Исследовали уровень малонового диальдегида – индикатора перекисного окисления липидов, содержание каталазы – показателя антиоксидантной защиты, уровень лактата и пирувата и их соотношения, как показателей утомляемости [13, 31, 34]. Обследование проводилось дважды – до и после курса приема экстракта пихты.

Материалом для исследования послужила сыворотка венозной крови, полученная путём центрифугирования при 2700 об/мин в течение 15 минут. Забор крови проводился из локтевой вены в утренние часы.

2.2. Методы исследования

Определение активности каталазы в сыворотке крови [34]

Перекись водорода, взаимодействуя с солями молибдена, образует стойкий окрашенный комплекс.

К 0,1 мл сыворотки добавляют 2 мл 0,03% раствора перекиси водорода. В холостую пробу вместо сыворотки вносят 0,1 мл дистиллированной воды. Реакцию останавливают после 10 минут инкубации при 37°C с добавлением 1 мл молибдата аммония. Центрифугируют 10 минут при 4 тыс. об/мин.

Интенсивность развивающейся окраски измеряют на спектрофотометре при длине волны 410 нм против контроля. В контрольную пробу вместо перекиси водорода добавляют 2 мл дистиллированной воды.

Активность каталазы рассчитывают по формуле:

$$A = (E_x - E_0) / (V \cdot t \cdot K) \text{ мккат/л,}$$

Где А – активность каталазы

E_x , E_0 – экстинция холостой и опытной проб

V – объем вносимой пробы (литр)

t – время инкубации (сек.)

K – коэффициент миллимолярной экстинции перекиси водорода (1,56x10)

Определение содержания малонового диальдегида в сыворотке крови [11]

Малоновый диальдегид, взаимодействуя с тиобарбитуровой кислотой (ТБК), образует триметиновый комплекс, который содержит 1 молекулу МДА и 2 молекулы ТБК. Реакция протекает при повышении температуры и кислом pH.

К 0,5 мл сыворотки добавляют 1,5 мл трис-HCl буфера, 1 мл 10% раствора ТХУ и 1 мл 0,75% раствора ТБК. Перемешивают, ставят в кипящую водяную баню на 15 минут. Пробу охлаждают, центрифугируют при 3 тыс. об/мин 5 минут. Измерение оптической плотности надосадка проводят на спектрофотометре при длине волны 532 нм против контроля, содержащего вместо 0,5 мл сыворотки 0,5 мл трис-HCl буфера.

Содержание малонового диальдегида в сыворотке вычисляют по формуле:

$$C = E / (1,56 \cdot 10 \cdot V) \text{ моль/л}$$

где E – экстинция опытной пробы

V – объем вносимой сыворотки (л)

Определение содержания пировиноградной кислоты в сыворотке крови [31]

ПВК крови конденсируется с 2,4-ДНФГ с образованием гидразона, который в щелочной среде приобретает красно-коричневую окраску. По ее интенсивности судят о содержании ПВК.

К 0,3 мл сыворотки добавляют 0,7 мл дистиллированной воды, а затем 1 мл 10% раствора ТХУ. Через 2–3 мин. пробы центрифугируют при 1,5 тыс. об/мин. в течение 15 мин. К центрифугату приливают 0,4 мл ДНФГ, перемешивают и ставят в темноту на 20 мин. Затем приливают 1 мл 12% раствора NaOH и через 5 минут определяют на ФЭКе оптическую плотность в кювете 5 мм при синем светофильтре против дистиллированной воды. Концентрацию ПВК определяют по калибровочной кривой.

Определение концентрации молочной кислоты по набору «Ольвекс диагностикум»

Молочная кислота, взаимодействуя с кислородом, при участии лактатоксидазы превращается в пируват и перекись водорода. Перекись водорода взаимодействует с аминокантипирином и 4-хлорфенолом при участии пероксидазы с образованием хинониминового окрашенного продукта и воды.

К 0,02 мл сыворотки добавляют 2,0 мл монореагента. Содержимое пробирок инкубируют 10 минут при температуре 25° С. Пробы фотометрируют против контрольного раствора при длине волны 500 нм в кювете 1,0 см. Калибратор готовят путем смешивания 2,0 мл монореагента и 0,02 мл калибратора.

Концентрацию молочной кислоты рассчитывают по формуле:

$$C = (E_{\text{пробы}} / E_{\text{калибратора}}) \cdot 3,34 \text{ ммоль/л}$$

E_{пробы} – оптическая плотность опытной пробы

E_{калибратора} – оптическая плотность калибровочной пробы

3,34 – концентрация молочной кислоты в калибраторе в ммоль/л

2.3. Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку результатов проводили путем расчета средней (X) и средней квадратичной ошибки (m). Нормальность распределения показателей оценивали с использованием критерия Шапиро-Вилкоксона. О достоверности различий судили, используя параметрический (критерий Стьюдента) и непараметрический (критерий Вилкоксона-Манна-Уитни) методы. Различия считались достоверно значимыми при P<0,05 [18].

Глава 3. Результаты и обсуждение

3.1. Показатели мышечного утомления и состояние перекисного окисления у практически здоровых детей

В контрольной группе было обследовано 17 детей обоего пола с нормальным нервно-психическим развитием.

Результаты изучения показателей мышечного утомления и перекисного окисления в сыворотке крови практически здоровых детей представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели окислительных процессов в сыворотке крови практически здоровых детей ($X \pm m$)

Показатели	Референтные значения	Здоровые дети, n = 17
Молочная кислота, ммоль/л	0,63 – 2,44	$1,19 \pm 0,03$
Пировиноградная кислота, мкмоль/л	50 – 90	$66,43 \pm 3,02$
МДА, мкмоль/л	0,89 – 2,20	$1,66 \pm 0,12$
Каталаза, мккат/мин·л	0,17 – 0,22	$0,20 \pm 0,02$

Лактат является конечным продуктом анаэробного обмена глюкозы по гликолитическому пути и находится в равновесии с пируватом. Пируват называют «перекрестным метаболитом», подчеркивая его центральную роль во многих обменных процессах. Также информативным показателем углеводного обмена является интегральное соотношение МК/ПВК, поскольку этот индекс показывает направление гликолитических процессов в организме.

Состояние перекисного окисления липидов у детей оценивали по содержанию МДА и активности каталазы в сыворотке крови.

Так как исследуемые показатели у практически здоровых детей с нормальным нервно-психическим развитием находились в пределах референтных значений, оказалось возможным использовать их в качестве контрольных значений.

3.2. Нейропсихологические проявления, показатели мышечного утомления и состояние перекисного окисления у детей с синдромом дефицита внимания до применения экстракта пихты

Основную группу составили 93 ребенка обоего пола с синдромом дефицита внимания.

Анализ фактов неблагополучия пренатального и интранатального периода в рамках биологического анамнеза у детей с СДВГ показал в большинстве случаев отягощенность акушерского анамнеза матери и анамнеза родов. Патологическое течение беременности в виде угрозы прерывания (особенно в первую половину) наблюдалось в 48,3% случаев, наличие токсикоза, чаще в первой половине беременности – у 34,4% женщин, гестоза – у 19,3% (особенно во втором и третьем триместре). Преждевременные роды имели место в 11,8% случаев, стремительные роды – в 22,5%. Раннее излитие околоплодных вод наблюдалось в 38,7% случаев. Применение родостимуляции составило 39,7%. В 24,7% случаев роды закончились путем Кесарева сечения. В структуре патологии периода новорожденности асфиксия при рождении имела место в 85% случаев, от родовой травмы пострадало 22,5% новорожденных. В контрольной группе данной патологии не обнаружено. Все дети основной группы на первом году жизни наблюдались у невролога с диагнозом перинатальное поражение центральной нервной системы и имели нарушения раннего развития, выражавшиеся в форме умеренной задержки психомоторного развития и синдрома гипервозбудимости. Большинство детей основной группы в возрасте одного года были сняты врачом неврологом с диспансерного учета, что в свою очередь в анамнезе явилось первопричиной сохранения парциальной незрелости

сти высших психических функций и повлекло развитие нарушения поведения и дефицита внимания.

Клиническим выражением СДВГ у обследованных детей являлись поведенческие расстройства, проявляющиеся в виде гиперактивности, импульсивности, дефицита внимания. У детей отмечалась неусидчивость, эмоциональная лабильность, частая смена различного рода деятельности, необузданность поведения, неустойчивость и дефицит внимания, а также двигательная расторможенность. Дети основной группы при осмотре предъявляли следующие жалобы (табл. 3).

Таблица 3

Жалобы, предъявляемые детьми с СДВГ

Жалобы	Количество детей, % n=93
Периодические головные боли	41
Напряжение и болезненность мышц шеи	57
Утомляемость	45
Снижение памяти	73
Нарушение внимания	88
Нарушение сна	26

Учителя и родители отмечали у 13% детей наличие навязчивых движений, у 76% из обследованных детей отмечалась чрезмерная двигательная активность и импульсивность, беспокойство во время уроков и при выполнении домашнего задания, рассеянность, трудности в освоении материала и обучении.

В неврологическом статусе, кроме нарушения поведения и внимания, обнаружены экстрапиримидные расстройства, которые проявлялись некоторой ригидностью при рисовании и письме, пирамидные нарушения в виде оживления сухожильных рефлексов, симптомы периферической церевикальной недостаточности и мозжечковые симптомы в виде легкой атаксии.

У 47 детей основной группы проводился анализ по опроснику J.Swanson до и после приема экстракта пихты сибирской. Анализ полученных данных показал, что у опрошенных детей основной группы до приема экстракта пихты распределение симптомов СДВГ было следующим: «невнимательность» (INATT) встречалась у 86% детей, «импульсивность/гиперактивность» (IMP/HYP) – у 40%, «оппозиционные расстройства» (ODD) – у 46% и «невнимательность без гиперактивности» (ADHD) – у 84%.

Согласно имеющимся индексам подсчета баллов по опроснику J.Swanson у детей с СДВГ распределение показало достоверное повышение показателей до приема экстракта пихты по четырем шкалам, что представлено в таблице 4.

Таблица 4

Динамика личностных показателей детей с СДВГ до и после применения экстракта пихты ($X \pm m$)

Показатели	До приема экстракта пихты, баллы n = 47	После приема экстракта пихты, баллы n = 47
Невнимательность	10,64 $\pm$ 0,52	9,23 $\pm$ 0,49*
Импульсивность	5,04 $\pm$ 0,52	3,32 $\pm$ 0,40*
Невнимательность без гиперактивности	12,02 $\pm$ 0,63	10,32 $\pm$ 0,55*
Оппозиционные расстройства	4,49 $\pm$ 0,40	2,68 $\pm$ 0,29*

Примечание: * – значимость различий по сравнению с контролем при $P < 0,05$

Симптомы СДВГ, вероятно, связаны с нарушением обменных процессов в головном мозге. Нарушение окислительных процессов относится к универсальным неспецифическим реакциям и проявляется при различных заболеваниях, в том числе и при СДВГ. Так, в группе детей с СДВГ происходят существенные нарушения окислительных процессов по сравнению с практически здоровыми детьми с нормальной двигательной активностью. Это отражается на повышении индекса утомляемости, накоплении МДА и снижении активности каталазы.

Результаты изучения окислительных процессов в сыворотке крови детей с синдромом дефицита внимания приведены в таблице 5.

Таблица 5

Показатели мышечного утомления и перекисного окисления липидов
в сыворотке крови детей с синдромом дефицита внимания ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Контроль, n = 17	Синдром дефицита внимания, n = 93
Молочная кислота, ммоль/л	$1,19 \pm 0,03$	$1,85 \pm 0,08^*$
Пировиноградная кислота, кмоль/л	$66,43 \pm 3,02$	$47,03 \pm 1,35^*$
МК/ПВК	$17,91 \pm 1,98$	$39,36 \pm 2,15^*$
МДА, мкмоль/л	$1,66 \pm 0,12$	$2,34 \pm 0,10^*$
Каталаза, мккат/мин·л	$0,20 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,01^*$

Примечание: * – значимость различий по сравнению с контролем при $P < 0,05$

У детей с диагнозом синдром дефицита внимания отмечается повышение содержания молочной кислоты на 55 %. Содержание пировиноградной кислоты, в отличие от молочной снижалось по сравнению с группой контроля на 29 %. В результате этого отношение МК/ПВК у детей с СДВГ оказалось в 2,2 раза выше, чем в контрольной группе детей. Соотношение МК и ПВК отражает индекс утомления, который характеризует направление гликолитических процессов в организме.

Содержание МДА у детей с синдромом дефицита внимания было на 41 % выше, чем у детей в контрольной группе. Активность каталазы снижалась на 25 % по сравнению с группой здоровых детей.

Полученные результаты более наглядно суммированы на рисунке 1.

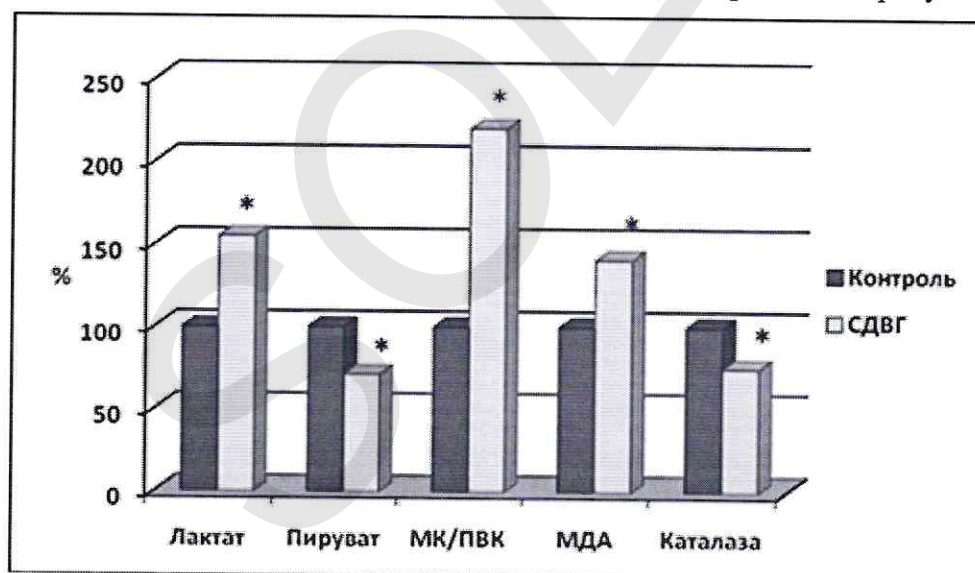


Рис. 1. Показатели мышечного утомления и перекисного окисления в сыворотке крови детей с синдромом дефицита внимания.

* – достоверность различий по сравнению с контролем при $P < 0,05$

Молочная кислота является конечным продуктом расщепления глюкозы в условиях недостатка кислорода и накапливается при интенсивной мышечной работе, ее уровень может служить одним из показателей утомления у нетренированных людей [50, 52, 68]. На наш взгляд, одной из возможных причин увеличения лактата в крови детей с синдромом дефицита внимания являлось нарушение окисления МК в ПВК, кроме того, возможно нарушение соотношения окисленных и восстановленных форм НАД и НАДН, о чем свидетельствует увеличенный, в большинстве случаев, коэффициент МК/ПВК, косвенно характеризующий соотношения НАД и НАДН [82].

Накопление МК на фоне снижения уровня ПВК у детей с синдромом дефицита внимания может свидетельствовать о снижении метаболических резервов в мышечной ткани, необходимых для нормального протекания окислительных процессов. Избыток лактата проникает через гематоэнцефалический барьер по механизму активного переноса, что увеличивает его концентрацию в веществе головного мозга примерно в 3–4 раза по сравнению с его нормальным содержанием в плазме. Полагают, что высокие концентрации лактата в веществе головного мозга оказывают на него нейротоксическое действие. При этом отмечается тесная связь между повышенным уровнем лактата и неврологическими нарушениями [66, 82].

Соотношение МК/ПВК также показывает направление гликолитических процессов в организме [50, 52, 68, 77]. В условиях физической нагрузки гликолитические процессы сдвинуты в сторону образования лактата, который в больших количествах поступает в кровь. Это приводит к увеличению соотношения МК/ПВК. Вероятно, рост этого индекса напрямую связан с повышенной утомляемостью детей, что является результатом нарушения окислительных процессов. Увеличение соотношения МК/ПВК при пониженном содержании ПВК может быть одной из причин нарушения процессов оксигенации и кровоснабжения мышц.

При физической нагрузке потребление кислорода в органах возрастает в несколько раз. Соответственно повышается уровень свободнорадикальных процессов. Активации процесса ПОЛ способствует также ацидоз, вызванный накоплением лактата при развитии утомления. Усиленное образование продуктов ПОЛ в организме при мышечной нагрузке может свидетельствовать о снижении активности АОС.

В настоящее время установлена ведущая роль свободнорадикального механизма повреждения клеточных структур при ряде патологических процессов, в том числе неврологических нарушениях. Наиболее информативным является одновременное определение малонового диальдегида и показателей антиоксидантной ферментативной защиты. Такой специфической антиперекисной функцией обладает каталаза. В комплексе с другими ферментами и продуктами свободнорадикального окисления липидов она является количественным показателем антиоксидантной защиты организма [9, 19, 54, 60].

По концентрации в крови МДА, основного компонента ТБК-активных продуктов, можно судить об интенсивности перекисных процессов. Повышение содержания МДА в сыворотке крови и тканях происходит при различных патологических состояниях, сопровождающихся усилением перекисного окисления [11, 42, 60, 79]. Накопление МДА и угнетение активности каталазы в сыворотке крови детей с синдромом дефицита внимания свидетельствуют о дисбалансе в системе ПОЛ и антиоксидантной защиты (активация процессов перекисного окисления и снижение антиоксидантной защиты).

3.3. Влияние экстракта пихты на нейропсихологические проявления, показатели мышечного утомления и состояние перекисного окисления у детей с синдромом дефицита внимания

По согласованию с родителями 93 детям с синдромом дефицита внимания в течение полутора месяцев был проведен курс приема экстракта пихты сибирской «SIBEX. Пихта сибирская для внутреннего применения».

В результате лечения экстрактом пихты у детей с СДВГ отмечались улучшения в неврологическом статусе. Повторный осмотр детей после курсового приема экстракта пихты и опрос родителей показал, что дети стали намного спокойнее и могли лучше контролировать свое поведение. Чрезмерная двигательная активность и импульсивность до приема экстракта пихты отмечалась у 76 % детей с СДВГ, после приема экстракта – у 37 %, причем в менее выраженной форме. Дети стали более усидчивые и внимательные, уменьшилась эмоциональная лабильность (снизилась плаксивость). Заметно снизилась утомляемость детей, являющаяся проявлением вегетативных нарушений.

Количество жалоб у детей после приема экстракта пихты значительно уменьшилось (табл. 6).

Таблица 6

Жалобы, предъявляемые детьми основной группы до и после приема экстракта пихты

Жалобы	До приема экстракта пихты	После приема экстракта пихты	% снижения
	Количество детей (n=93)		
Периодические головные боли	38	22	17
Напряжение и болезненность мышц шеи	57	57	0
Утомляемость	42	15	29
Снижение памяти	68	56	13
Нарушение внимания	82	59	25
Нарушение сна	24	5	21

Кроме уменьшения чрезмерной двигательной активности и импульсивности на фоне снижения утомляемости и повышения внимания, наблюдалось снижение экстрапирамидных расстройств, в виде более целенаправленных действий детей при рисовании и письме. Имела место тенденция к снижению пирамидных нарушений в виде оживления сухожильных рефлексов и мозжечковой симптоматики в виде легкой атаксии.

По результатам тестирования с помощью опросника J. Swanson было выявлено, что после курсового приема экстракта пихты уменьшился процент детей, страдающих симптомами СДВГ, которые соответствуют каждой из четырех шкал этого опросника. Такие отклонения как невнимательность и невнимательность без гиперактивности исчезли у 9% и 5% из повторно протестированных детей. По показателям импульсивности и оппозиционным расстройствам наметился более значительный прогресс: 26% и 33% соответственно (табл. 7).

Таблица 7

Распределение симптомов СДВГ по результатам скрининга опросника J. Swanson у детей основной группы до и после приема экстракта пихты

Шкалы	До приема экстракта пихты, % n = 47	После приема экстракта пихты, % n = 47
Невнимательность (INATT)	86	77
Импульсивность/гиперактивность (IMP/HYP)	40	26
Невнимательность без гиперактивности (ADDH)	84	79
Оппозиционные расстройства (ODD)	46	33

Кроме уменьшения числа детей с теми или иными симптомами СДВГ после приема экстракта пихты уменьшилась их выраженность по всем шкалам опросника J. Swanson (табл. 4, рис. 2). Под воздействием экстракта пихты так же, как и в первом случае, значительно снизилась выраженность импульсивности и оппозиционных расстройств – 34% и 40% соответственно. Выраженность невнимательности сократилась на 13%, невнимательности без гиперактивности – на 14%.

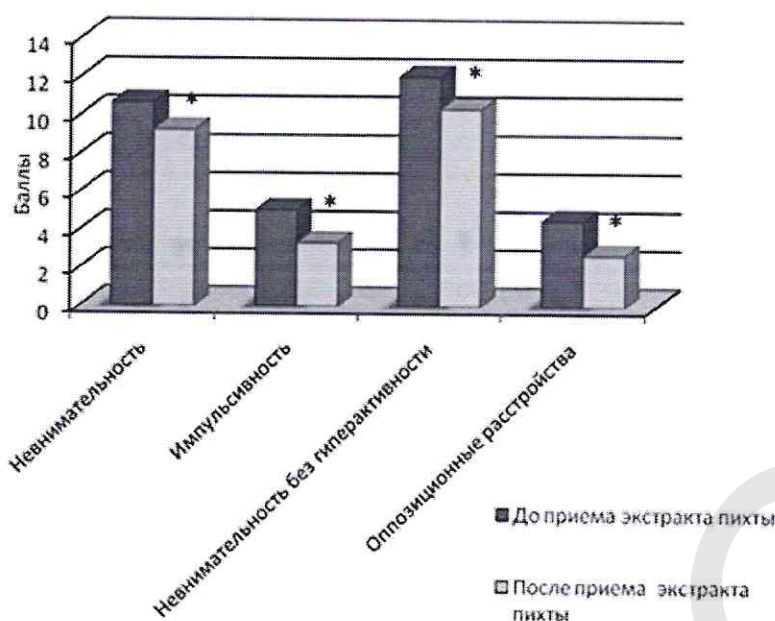


Рис. 2. Динамика личностных показателей детей с СДВГ до и после применения экстракта пихты.
* – значимость различий по сравнению с контролем при $P < 0,05$

После курсового приема экстракта пихты наблюдалось значительное положительное изменение лабораторных показателей окислительных процессов в сыворотке крови. Результаты изучения окислительных процессов под влиянием экстракта пихты представлены в таблице 8.

Таблица 8

Влияние экстракта пихты на показатели мышечного утомления и перекисного окисления липидов у детей с синдромом дефицита внимания ($X \pm m$)

Показатели	Контроль, n=17	До приема экстракта пихты, n = 93	После приема экстракта пихты, n=93
Молочная кислота, ммоль/л	$1,19 \pm 0,03$	$1,85 \pm 0,08^*$	$1,07 \pm 0,07^{**}$
Пировиноградная кислота, мкмоль/л	$66,43 \pm 3,02$	$47,03 \pm 1,35^*$	$62,53 \pm 1,82^{**}$
МК/ПВК	$17,91 \pm 1,98$	$39,36 \pm 2,15^*$	$17,25 \pm 1,19^{**}$
МДА, мкмоль/л	$1,66 \pm 0,12$	$2,34 \pm 0,10^*$	$1,58 \pm 0,13^{**}$
Каталаза, мккат/мин·л	$0,20 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,01^*$	$0,21 \pm 0,01^{**}$

Примечание: * – значимость различий по сравнению с контролем при $P < 0,05$

** – значимость различий до и после приема экстракта пихты при $P < 0,05$

Под влиянием экстракта пихты сибирской происходило существенное улучшение показателей мышечного утомления у детей с СДВГ по сравнению со значениями, полученными до приема экстракта. Наблюдалось снижение концентрации лактата на 42%, концентрация ПВК при этом увеличивалась на 33%. За счет этого отмечалось уменьшение соотношения МК/ПВК более чем в 2 раза.

Также было отмечено положительное влияние экстракта пихты на процессы перекисного окисления. Активность каталазы после курса приема экстракта возрастала на 40%. Концентрация МДА была ниже на 32,5 % относительно значений, полученных до проведения терапии.

Изменения окислительных процессов после приема экстракта пихты отражены на рисунке 3. Для большей наглядности результаты, полученные до и после курса приема экстракта пихты, сопоставлены с контрольными значениями здоровых детей, а не друг с другом. Достоверность различий показана относительно контроля. Благодаря этому видно, что результаты, полученные после приема экстракта, не отличаются достоверно от контрольных значений здоровых детей.



Рис. 3. Показатели мышечного утомления и перекисного окисления в сыворотке крови детей с синдромом дефицита внимания до и после терапии экстрактом пихты.

* – достоверность различий по сравнению с контролем при $P < 0,05$

Повышение физической работоспособности и уменьшение утомляемости под воздействием экстракта пихты объясняется, возможно, его способностью оказывать положительное влияние на процессы энергетического обмена в нервной и мышечной тканях и вовлечением углеводных компонентов в биоэнергетическое обеспечение мышечной деятельности.

В генезе утомления существенное значение имеет фактор гипоксии, что сопровождается избыточным накоплением лактата, а также рядом других взаимосвязанных биохимических и патофизиологических изменений и, следовательно, ограничивает работоспособность организма в целом [36, 53, 63]. Повышение устойчивости организма к гипоксии под влиянием экстракта пихты, скорее всего, объясняется наличием в нем флавоноидов, мальтола, каротина, витамина С. Они оказывают антиоксидантное действие, которое является основным в механизме действия антигипоксантов. Торможение перекисного окисления липидов, входящих в состав мембран клеток и органелл, которое протекает как с помощью ферментов, так и неферментативно, является основным в действии антиоксидантов. Стабилизация мембран, вследствие инактивации свободных радикалов и способности образовывать прочные комплексы с ионами металлов, считается ведущим механизмом защиты организма антиоксидантами от различных повреждающих воздействий. Свойство флавоноидов угнетать активность большинства оксидаз означает, что при их введении уменьшается потребление кислорода тканями, а значит и общая интенсивность окислительных процессов в организме. К антиоксидантам относятся также витамин А (его предшественником является каротин) и аскорбиновая кислота. Последняя способствует утилизации кислорода, улучшает течение окислительных процессов [1, 26, 30, 53]. Учитывая тот факт, что именно процессы ПОЛ являются лимитирующими факторами в развитии утомления, можно предположить, что применение антиоксидантов с целью пре-

дупреждения утомляемости и увеличения работоспособности при физических нагрузках является обоснованным [52].

Так как синдром дефицита внимания и гиперактивности практически в половине случаев сопровождается повышенным утомлением у детей, на фоне которого возникают такие симптомы как невнимательность, рассеянность, трудности в освоении материала и обучении, нарушение сна, головные боли, то препараты, содержащие большое количество антиоксидантов, будут очень полезны в лечении данных нарушений. В результате исследования выявлено, что курсовой прием экстракта пихты предупреждал утомление у детей с СДВГ и приводил к уменьшению практически всех симптомов заболевания.

Результаты данного исследования в полной мере подтвердили существующее положение о значении окислительных процессов в организме, нарушение которых лежит в основе СДВГ. Медикаментозная и физиотерапия терапия, назначаемая детям с синдромом дефицита внимания и гиперактивности, включает в себя прием ноотропных препаратов (церебролизин, энцефабол, пантогам), средств, улучшающих мозговое кровообращение (танакан, кавинтон), мочегонных средств (диакарб, глицерин), массаж спины и шеи с точечными элементами, электрофорез со спазмолитиками, теплолечение с использованием воротника. Все эти мероприятия по большому счету направлены на купирование внешних симптомов заболевания, а не на устранение более тонких биохимических нарушений, лежащих в основе патологии. Экстракт пихты, обладающий антиоксидантным действием, положительно влияет на процессы окислительного метаболизма, приводит тем самым к улучшению многих нейропсихологических проявлений СДВГ.

Таким образом, экстракт пихты сибирской «SIBEX. Пихта сибирская для внутреннего применения» может с успехом применяться в виде монотерапии или как компонент комплексного лечения синдрома дефицита внимания у детей в зависимости от степени его выраженности.

Выводы

1. У детей с синдромом дефицита внимания отмечается сдвиг окислительного метаболизма с повышением содержания молочной кислоты и снижением содержания пировиноградной кислоты, что приводит к увеличению индекса МК/ПВК. При синдроме дефицита внимания происходит накопление малонового диальдегида и угнетение активности каталазы в сыворотке крови.

2. Использование экстракта пихты сибирской «SIBEX. Пихта сибирская для внутреннего применения» в лечении детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности сопровождается уменьшением до нормальных значений индекса МК/ПВК, угнетением процесса перекисного окисления за счет снижения концентрации малонового диальдегида на фоне восстановления активности каталазы. Нормализация состояния окислительных процессов под воздействием экстракта пихты приводит к улучшению нейропсихологических проявлений у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности, что связано с антиоксидантным действием экстракта.

Список литературы

1. Абдуллин И.Ф., Чернышева Н.Н., Абдуллин Е.Н. и др. Экспрессная оценка антиоксидантной активности растительного сырья // Сырье и упаковка. – 2002. – № 9. – С. 24–26.
2. Атроши Ф., Вестермарк Т. Антиоксиданты и заболевания: можем ли мы найти идеальный подход с помощью нутриционной фармакологии // Микроэлементы в медицине. – 2005. – Т. 6, №2. – С. 37–38.
3. Базарнова Ю.Г., Веретнов Б.Я. Ингибирование радикального окисления пищевых жиров флавоноидными антиоксидантами // Вопросы питания. – 2004. – Т.3. – С. 35–42.
4. Баранов Н.П., Золотухина В.С., Рудницкий А.П. Влияние антиоксидантов на изменение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при физической нагрузке // Лечащий Врач. – 2007. – № 2. – С. 34–37.
5. Белоусова Е.Д., Никанорова М.Ю. Синдром дефицита внимания и гиперреактивности // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – №3. – С. 39–42.
6. Брызгунов И.П., Касатикова Е.В. Дефицит внимания с гиперактивностью у детей. – М: Высшая школа, 2002. – 45 с.
7. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врача. – Екатеринбург: Уральский рабочий, 1994. – 253 с.
8. Васильева Е.М., Поддубная М.И., Баканов А.Е. и др. Перекисное окисление липидов при неврологической патологии у детей // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 2. – С. 8–12.
9. Васильев А.В., Полоз Т.П., Соколов Н.Н. Лекарственные растения России – неиссякаемый источник для создания новых высокоэффективных лечебно – профилактических препаратов и биологически активных пищевых добавок // Вопросы медицинской химии. – 2002. – № 2. – С. 10–17.
10. Великанова Л.П. Клинико-эпидемиологический мониторинг состояния нервно-психического здоровья детей и подростков // Педиатрия. – 2004. – № 1. – С. 10–13.
11. Владимиров, Ю.А., Арчаков А.И. / Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука. – 1972. – 252 с.
12. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6, № 12. – С. 13–19.
13. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. Свободные радикалы в живых системах // Итоги науки и техники. Биофизика. – 1992. – Т.29. – С. 29–35.
14. Владимиров Ю.А. Свободнорадикальное окисление липидов и физические свойства липидного слоя биологических мембран // Биофизика. – 1987. – Т.32, № 5. – С. 8–14.
15. Голиков А.П., Бойцов, С.А., Михин В.П. и др. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами // Лечащий Врач. – 2003. – № 4. – С. 15–17.
16. Горбачева А.В., Аксиненко С.Г., Зеленская К.Л. и др. Противовоспалительные свойства ряда препаратов растительного происхождения // Бюллетень СО РАМН. – 2003. – № 1. – С. 107–109.
17. Громова О.А., Красных Л.М., Лиманова О.А. и др. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью – возможности коррекции // Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 2. – С. 12–14.
18. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л.: Медицина, 1978. – 293 с.
19. Желев В.А., Филиппов Г.П., Смирнова Л.П. и др. Активность супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и уровень малонового диальдегида у недоношенных новорожденных с гипоксии

- ческим поражением центральной нервной системы // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 12. – С. 13–16.
20. Журавлева Т.Д., Суплотов С.Н., Киянюк Н.С. и др. Возрастные особенности свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной защиты в эритроцитах здоровых людей // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 8. – С.17–18.
21. Заваденко Н.Н. Как понять ребенка: дети с гиперактивностью и дефицитом внимания. – М., 2001. – 156с.
22. Заваденко Н.Н., Петрухин А.С., Семенов П.А. Лечение гиперактивности с дефицитом внимания у детей: оценка эффективности различных методов фармакотерапии // Московский мед. Журн. – 1998. – № 6. – С.19–23.
23. Заваденко Н.Н., Успенская Т.Ю., Суворинова Н.Ю. Диагностика и лечение синдрома дефицита внимания у детей // Журнал неврологии и психиатрии. – 1997. – № 1. С.57–61.
24. Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю., Румянцева М.В. Гиперактивность с дефицитом внимания: факторы риска, возрастная динамика, особенности диагностики // Дефектология. – 2003. – № 6. – С.45–49.
25. Зайцев В.Г., Закревский В.И. Методологические аспекты исследований свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма // Вестник Волгоградской медицинской академии. – 1998. – № 4. – С.49–53.
26. Зеленская К.Л., Першина О.В., Нестерова Ю.В. Влияние различных растительных препаратов на течение гипоксической гипоксии у мышей // Бюллетень Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук: Ежеквартальный научно-теоретический журнал. – 2000. – № 2. – С.63 – 67.
27. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты. – М: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. – 343 с.
28. Зилфикаров И.Н., Челомбитко В.А., Алиев А.М. Обработка лекарственного растительного сырья сжиженными газами и сверхкритическими флюидами. – Пятигорск, 2007. – 136 с.
29. Иванов И.И., Коровкин Б.Ф., Пинаев Т.П. Биохимия мышц. – М: Медицина, 1977. – 68 с.
30. Казаринова Н.В., Ломоносова М.Н., Триль В.М. Лекарственные растения Сибири. – Новосибирск: Наука. Сиб. Отд-ние, 1995. – 240 с.
31. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: Справочник: Т.2-2-е изд., 2003. – 495с.
32. Касатикова Н.П., Ларионов Н.П., Попкова Е.В. и др. Исследование особенностей обмена катехоламинов у детей с синдромом дефицита внимания и гиперреактивностью // Вопросы медицинской химии. – 2000. – № 5. – С.34–37.
33. Карнеев А.Н., Соловьева Э.Ю., Федин А.И. и др. Использование препаратов альфа-липоевой кислоты в качестве нейропротективной терапии хронической ишемии мозга // Справочник поликлинического врача. – 2006. – Т. 4, № 8. – С.26–31.
34. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С.16–19.
35. Косов М.Н., Прокопенко В.М., Опарина Т.И. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная система у здоровых доношенных новорожденных детей // Физиология человека: журнал РАН. – 2001. – Т.27, № 3. – С.133–136.
36. Костеша Н.Я. Лукьяненко П.И., Стрелис А.К. Экстракт пихты сибирской АБИСИБ и его применение в медицине: Клинико-экспериментальные исследования. – Томск: Б. и., 1997. – 160 с.

37. Крузе Д.А. Клиническое значение определения лактата крови // Анестезиология и реаниматология. – 1997. – № 3. – С.77–83.
38. Куликова А.В., Хохлова А.В. Влияние пихтовита на продуктивность и антиоксидантный статус бройлеров // Ветеринария. – 2007. – № 2. – С.24–27.
39. Кулинский В.И. Активные формы кислорода и оксидативная модификация макромолекул: польза, вред, защита // Соровский образовательный журнал. – 1999. – №1. – С.2–7.
40. Кучма В.Р., Платонова А.Г. Дефицит внимания с гиперактивностью у детей России. Распространенность, факторы риска и профилактика. – М.: Наука, 1997. – 47 с.
41. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология. – 2000. – Т. 40, № 7. – С.48–61.
42. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях. – М., 2001. – 78 с.
43. Лапин А.А., Борисенков М.Ф., Карманов А.П. и др. Антиоксидантные свойства продуктов растительного происхождения // Химия растительного сырья. – 2007. – № 2. – С.79–83.
44. Левданский В.А., Полежаева Н.И., Макиевская А.И. и др. Безотходная переработка коры пихты // Химия растительного сырья. – 2000. – №4. – С.21–28.
45. Мартинчик А.Н. Фактическое потребление населением России витаминов-антиоксидантов // Вопросы питания. – 2005. – Т.74, № 4. – С.9 – 13.
46. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс, профилактика. – М.: Знание, 1981. – 86 с.
47. МКБ-10 – Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Исследовательские диагностические критерии. – СПб., 1994.
48. Мусатова Н.М. Пантокальцин в лечении синдрома гиперактивности и дефицита внимания // Педиатрия. – 2006. – № 6. – С.45–48.
49. Нестерова Ю.В., Зеленская К.Л., Ветошкина Т.В. и др. Некоторые механизмы стресс-протекторного действия препаратов из *Inula helenium* // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – № 4. – С.63–65.
50. Ноздрачев А.Д. Общий курс физиологии человека и животных. – М.: Высш. шк., 1991. – 245 с.
51. Плотников М.Б., Тюкавкина Н.А., Плотникова Т.М. Лекарственные препараты на основе диквертина. – Томск: Изд-во Том. Ун-та, 2005. – 228 с.
52. Попов Д.В. Факторы, ограничивающие аэробную работоспособность на уровне отдельной мышцы у людей с различным уровнем тренированности (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. био. наук. – Москва, 2007. – 25 с.
53. Пустырский И.В., Прохоров М.А. Универсальная энциклопедия лекарственных растений. – М.: Наука, 2000. – 246 с.
54. Румянцева С.А., Кравчук А.А., Силина Е.В. Антиоксиданты в терапии цереброваскулярных заболеваний // Лечащий Врач. – 2006. – № 5. – С.25–30.
55. Скворцов В.В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии // Гепатология. – 2003. – № 3. – С.7–13.
56. Спиричев В.Б. Витамины – оксиданты в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Витамин Е // Вопросы питания. – 2003. – Т.72, № 6. – С.45–51.
57. Султанов Г.А., Азимов Э.Х., Ибишов К.Г. Антиоксиданты и их применение в медицинской практике // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2004. – Т.163, № 4. – С.94–96.
58. Суханова Г.А., Серебров В.Ю. Биохимия клетки. – Т.: «Чародей», 2000. – 183 с.

59. Тутельян В.А., Павлючкова М.С, Погожева А.В. и др. Изучение метаболизма изофлавонов сои у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Вопросы питания. – 2002. – Т.4. – С.20-25.
60. Устинова А.А., Рябинин В.Е. Влияние хронического воздействия γ -излучения на перекисное окисление липидов в сыворотке крови мышей СВА // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2003. – Т.43, № 4. – С.459–463.
61. Ухов О.Н., Буркова В.Н., Калинин Г.И. и др. Исследование химического состава отходов переработки пихтовой лапки // Химия растительного сырья. – 2006. – № 1. – С. 55–58.
62. Ухов О.Н., Арбузов А.Г. Пихта сибирская – источник новых биологически активных веществ // Науки о человеке: Сборник статей по материалам 5 конгресса молодых ученых и специалистов "Науки о человеке" Томск, 20 – 21 мая 2004 года / Ред. Л. М. Огородова, Ред. Л. В. Капилевич. – Томск, 2004.
63. Флоренсов В.В., Протопопова Н.В., Колесникова Л.И. Состояние перекисного окисления липидов и антиокислительной системы у беременных с неосложненным течением беременности и плацентарной недостаточностью // Журнал акушерства и женских болезней: научно-практический журнал. – 2005. – Том 54, №2. – С.44-49.
64. Хавинсон В.Х., Баринев В.А., Арутюнян А.В. и др. Свободнорадикальное окисление и старение. – СПб., 2003. – 327 с.
65. Цвиркун Д.В., Нетреба А.И., Тарасова О.С. Увеличение мышечной массы и силы при низкоинтенсивной силовой тренировке без расслабления связано с гормональной адаптацией // Физиология человека. – 2006. – Т. 32, № 5. – С.121–127.
66. Челноков С.Б., Пудина Н.А. Уровень лактата крови у новорожденных, рожденных в асфиксии // Материалы Российского конгресса по педиатрической анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии. – Москва, 2001, – С.233.
67. Яковлев, Н.Н. Химия движения. – Л.: Наука, 1983. – 191 с.
68. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association. – 1994.
69. August G.J., Braswell L., Thuras P. Diagnostic stability of ADHD in a community sample of school-aged children screened for disruptive behavior et al.// Child-Psychol. – 1998. – № 26. – P.5–8.
70. Biederman J., Spencer T. Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as noradrenergic disorder // Biol. Psychiat. – 1999. – № 9. – P.1234–1242.
71. Castellanos F.X. Toward a pathophysiology of attention deficit hyperactivity disorder // Clin. Pediatrics. – 1997. – Vol.36. – P.381–393.
72. Faraone S.V., Biederman J. Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder // Biol Psychiatry. – 1998. – Vol.44, № 10. – P.951–958.
73. Gibbons I.R., The biochemistry of motility, «Annual Review of Biochemistry», –1968. – Vol.37, – P.521.
74. Gutierrez G., Wulf M.E. Lactic acidosis in sepsis: a commentary // Intensive Care Med. – 1996. – Vol.22, № 1. – P.6–16.
75. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry and role in human disease // Amer. J. Med. – 1991. – Vol.91, № 3. – P.14–22.
76. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free radicals in biology and medicine. – Oxford, 2001. – 904 p.
77. Heijnen C.G.M., Haenen G.R.M.M., Oostveen R.M. Protection of flavonoids against lipid peroxidation: the structure activity relationship revisited // Free Radical Res. – 2002. – Vol.36, № 5. – P.575–581.

78. Kost G.J., Nguyen T.H., Tang Z. Whole-Blood Glucose and Lactate // Arch pathol lab Med. – 2000. – Vol.124, № 45. – P.1128–1134.
79. Mesko D. (Ed.). Differential diagnosis by laboratory medicine. – Springer, 2002. – 224 p.
80. Nelson K.B., Leviton A. Brain abnormality linked to ADHD // Am. J. Dis. Child. – 1999. – Vol.145. – P.1325–1331.
81. Pliska S.R. Comorbidity of ADHD with psychiatric disorders: an overview // J Clin Psychiatry. – 1998. – Vol.59, № 7. – P.50–58.
82. Shahidi F. Natural antioxidants: an overview // Natural antioxidants. Chemistry, health effects, and applications. – 1997. – № 6. – P.1–11.
83. Swanson J.M. School-based assessments and interventions for ADD students. Irvine: K.C. Publishing, – 1992. – 184 p.
84. Weinstein C.S., Apfel R.J., Weinstein S.R. Description of mothers with ADHD with children with ADHD // Psychiatry. – 1998. – Vol.61, № 1. – P.12 – 19.
85. Willens T.E., Biedermann J., Mick E. Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in association with early onset substance use disorder // J Nerv Ment Dis. – 1997. – Vol.185, № 8. – P.475–482.