Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця

**Литвин Богдан Степанович**

УДК 616.839-008.6-053.2-08:577.352.38:577.15/.16

**ОКИСНЮВАЛЬНО-АНТИОКСИДАНТНИЙ ГОМЕОСТАЗ
ТА МОЖЛИВОСТІ ЙОГО КОРЕКЦІЇ У ДІТЕЙ З ВЕГЕТАТИВНИМИ ДИСФУНКЦІЯМИ**

Спеціальність 14.01.10. – педіатрія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2009Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, доцент

 **Хайтович Микола Валентинович,**Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця МОЗ України,
доцент кафедри педіатрії №4.

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор
**Кривопустов Сергій Петрович,**Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця МОЗ України, професор кафедри педіатрії №2 та медичної генетики.

доктор медичних наук, професор
**Крючко Тетяна Олександрівна,**ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», завідувач кафедри педіатрії №2.

Провідна установа:

Захист відбудеться «\_\_\_\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2009 р. о\_\_\_\_\_\_\_\_год.

На засіданні спеціалізованої вченої ради Д.26.003.04 при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (01004, м. Київ, вул. Терещенківська, 23-25/10, тел. 234-53-75).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ, вул.. Зоологічна, 3)

Автореферат розісланий «\_\_\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2009 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор медичних наук, професор А.Я. Кузьменко

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Вегетативні дисфункції є дуже поширеною патологією у дітей та відіграють провідну роль у розвитку серцево-судинних захворювань. За даними вітчизняних вчених (В.Г. Майданник, 1999; Л.В.Квашніна, Ю.А. Маковкіна, 2003) на вегетативні дисфункції страждають 20% дітей із загальної популяції. Згідно з даними А.М. Вейна та співавт. (1998), Г.С. Сенаторової та Х.Н. Какабадзе (2008), вегетативні порушення серед хворих із неінфекційною патологією зустрічаються у 25- 90% випадків.

Незважаючи на значну кількість публікацій, питання патогенезу вегетативних дисфункцій у дітей залишається до кінця не з’ясованим. Заслуговують уваги роботи, які доводять, що метаболічні порушення при вегетативних дисфункціях є преморбідним фоном для формування захворювань, в основі яких лежить патологія цитомембран (Ю.Г. Антипкін та співавт., 1996). Визнаним є факт, що вирішальну роль у розвитку мембранної патології відіграє пероксидне окиснення ліпідів (Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков, 1972; А.А. Болдырев, 1990). Доведено, що порушення процесів ліпопероксидації у біомембранах є однією з провідних ланок патогенезу для таких захворювань, як атеросклероз, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, патологія ШКТ (С.Н. Поливода, А.А. Черепок, 2004; О.В. Кожухар, М.В. Хайтович, 2006; Т.О. Крючко, І.М. Несіна, 2007). Останніми роками спостерігається «помолодшання» серцево-судинної патології (О.П. Волосовець, С.П. Кривопустов, Т.С. Мороз, 2009; М.М. Коренєв та співавт., 2009). Зростає поширеність первинної артеріальної гіпертензії серед школярів (В.Г.Майданник та співавт., 2007). Витоки цих захворювань закладаються в ранньому дитинстві, початком їх є вегетативні порушення.

Проте наведені в літературі дані носять фрагментарний характер. Не визначена роль процесів ліпопероксидації у ґенезі вегетативних дисфункцій у дітей. Терапія даного захворювання є дуже складною проблемою, оскільки використання вегетотропних засобів часто не дає позитивного результату і діти з вегетативними дисфункціями потребують багаторазового стаціонарного лікування. Не розроблені показання для призначення антиоксидантів у комплексній терапії вегетативних дисфункцій у дітей.

Все вищенаведене зумовило своєчасність та актуальність дослідження процесів вільнорадикального пероксидного окиснення ліпідів у дітей з вегетативними дисфункціями та динаміки цих змін при застосуванні антиоксидантів, що дозволить підвищити ефективність лікування захворювання.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Проведені дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Розробити та впровадити діагностичні критерії різних клінічних варіантів перебігу вегетативних дисфункцій у дітей» (номер держреєстрації 0197U006118).

**Мета дослідження**. Удосконалити лікування вегетативних дисфункцій у дітей на основі встановлення особливостей стану цитомембран і процесів ліпопероксидації та розробки методів їх корекції.

**Завдання дослідження**.

1. Оцінити стан цитомембран й активність процесів пероксидного окиснення ліпідів у дітей залежно від клінічної форми вегетативних дисфункцій.

2. Визначити стан системи антиоксидантного захисту у дітей з вегетативними дисфункціями.

3. Розробити методи корекції порушень процесів вільнорадикального пероксидного окиснення ліпідів у дітей з вегетативними дисфункціями та оцінити їх ефективність.

*Об’єкт дослідження:* окиснювально-антиоксидантний гомеостаз у дітей з вегетативними дисфункціями.

*Предмет дослідження:* стан процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та антиоксидантних систем у дітей з вегетативними дисфункціями, вплив лікування, спрямованого на корекцію окиснювально-антиоксидантного гомеостазу.

*Методи дослідження.* Клінічні, інструментальні – для встановлення вихідного вегетативного тонусу, вегетативної реактивності, мозкового кровообігу; газово-рідинна хроматографія – для визначення жирнокислотного спектра біомембран, поту, плазми крові; імунологічні та біохімічні – для оцінки активності пероксидного окиснення ліпідів; біофізичні – для вивчення стану NO-синтазної системи, метал-залежної антиоксидантної системи; аналітико-статистичні – для обробки та аналізу отриманих даних.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Проведені клініко-експериментальні дослідження дозволили одержати нові дані про стан пероксидного окиснення ліпідів у дітей з вегетативними дисфункціями, виявити невідомі раніше закономірності вільнорадикального окиснення та систем антиоксидантного захисту, які поглиблюють уявлення про патогенетичні механізми захворювання і розширюють лікувальні можливості.

Вперше був досліджений жирнокислотний спектр мембран еритроцитів, сироватки крові у дітей з різними клінічними формами вегетативних дисфункцій, проведена інтегральна оцінка порушень окиснювально-антиоксидантного гомеостазу та висвітлений зв’язок між вказаними порушеннями та варіантами клінічного перебігу захворювання, вихідним вегетативним тонусом.

Вперше був досліджений жирнокислотний спектр поту у дітей з вегетативними дисфункціями і його зміни на фоні лікування.

Вперше запропонована схема лікування дітей з вегетативними дисфункціями, що ґрунтується на призначенні препаратів з антиоксидантною дією.

Вперше виявлено ефективність застосування препарату церебролізин в корекції метал-залежних процесів ліпопероксидації у дітей з вегетативними дисфункціями.

**Практичне значення роботи.** Розроблено діагностичні підходидля оцінки ступеня активності пероксидного окиснення ліпідів у дітей з вегетативними дисфункціями за визначенням порушень жирнокислотного спектра у поті (патент № 36196 «Спосіб оцінки активності пероксидного окислення ліпідів у дітей»). Запропоновано новий неінвазивний об’єкт досліджень – піт – для оцінки порушень ліпідного спектра у хворих з вегетативними дисфункціями.

Розроблено диференційовані підходи до комплексної оцінки стану окиснювально-антиоксидантного гомеостазу у дітей з вегетативними дисфункціями та корекції його порушень, що дозволило підвищити ефективність лікування захворювання.

Запропоновано та впроваджено в практику охорони здоров’я при лікуванні дітей з вегетативними дисфункціями з метою корекції порушень метал-залежних процесів вільнорадикального окиснення препарат церебролізин (патент № 38266 «Спосіб корекції окисного гомеостазу»).

**Впровадження результатів дослідження у практику.** За матеріалами дисертації затверджено МОЗ України та видано інформаційний лист «Про нововведення в системі охорони здоров’я. Спосіб визначення ступеню порушень ліпідного метаболізму, Київ, 2001 р.». Основні принципи диференційованої терапії дітей з вегетативними дисфункціями впроваджено в практику роботи міських та обласних дитячих лікувально-профілактичних установ міста Києва, Запорізької, Миколаївської та Дніпропетровської областей, включено в курс викладання дитячих захворювань лікарям-інтернам.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійно виконаною науковою працею автора. Дисертант особисто обґрунтував актуальність та своєчасність проведення даного дослідження, сформулював мету та завдання, здійснив аналіз наукової літератури та встановив об’єм дослідження, згідно з яким було проведено відбір тематичних хворих. Автор самостійно виконав загальноклінічне обстеження, кардіоінтервалографію, провів забір матеріалів для дослідження – крові, а також за власною методикою – поту. Автор брав участь у проведенні газово-хроматографічного аналізу біологічного матеріалу та у визначенні вмісту продуктів пероксидації. Самостійно сформована комп’ютерна база даних, проведено статистичну обробку цифрових даних, аналіз отриманих результатів, їх узагальнення, формування висновків, практичних рекомендацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи доповідалися на науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Київ, листопад 2001 року), науково-практичній конференції «Сучасні технології діагностики, лікування та профілактики в клінічній педіатрії», присвяченій сторіччю з дня народження професора О.І. Кошель-Плескунової (Київ, квітень 2004 року), міжнародному науковому міждисциплінарному конгресі «1st International Scientific Interdisciplinary Congress (ISIC) for medical students and young doctors» (Харків, травень 2008 року), X всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Харків, листопад 2008 року), міжнародному науковому міждисциплінарному конгресі «2nd International Scientific Interdisciplinary Congress (ISIC) for medical students and young doctors» (Харків, квітень 2009 року).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 19 наукових праць, із них 4 статті у виданнях, рекомендованих ВАК України, 15 тез доповідей та матеріалів наукових конференцій, конгресів, симпозіумів. Одержано 2 свідоцтва на винаходи, видано 1 інформаційний лист.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація написана у традиційному стилі та складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів досліджень, 5 розділів власних досліджень з обговоренням одержаних даних, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Основний зміст дисертації викладено на 142 сторінках машинописного тексту, ілюстровано 24 таблицями та 57 рисунками. Бібліографічний перелік містить 172 джерела, з них 74 кирилицею та 98 латиною.

**ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** Для досягнення поставленої мети обстежено 141 дитину віком від 6 до 16 років з різними клінічними формами вегетативних дисфункцій, які перебували на лікуванні у Київському міському центрі діагностики і лікування вегетативних дисфункцій у дітей на базі ДКЛ №6 у період із січня 1999 року до квітня 2001 року. До контрольної групи увійшло 20 дітей відповідного віку без клінічних проявів вегетативних дисфункцій.

Вихідний вегетативний тонус та вегетативну реактивність оцінювали за допомогою кардіоінтервалографії (В.Г. Майданник та співавт., 2003).

Електроенцефалографію виконували на електроенцефалографі фірми «Schwarzer-ED-14» із заплющеними очима за спеціальною програмою з реєстрацією біопотенціалів мозку в лобній, тім’яній, скроневій і потиличній ділянках, визначаючи особливості біоритміки головного мозку.

Криві реоенцефалограм реєстрували на електрокардіографі 6-NEK-4 (Німеччина) за допомогою чотириканальної вітчизняної реографічної приставки 4РГ-2М за звичайною методикою (Х.Х. Яруллін, 1983).

Для уточнення діагнозу захворювання і встановлення наявності супутніх хвороб використовували сонографію органів черевної порожнини та нирок, щитоподібної залози (на апараті «Hitachi IS 2400»).

Стан процесів ліпопероксидації визначали за результатами дослідження жирнокислотного спектра еритроцитарних мембран, плазми крові та поту методом газової хроматографії на газовому хроматографі «Цвет» в в лабораторії газово-рідинної хроматографії (керівник Т.С.Брюзгіна), науково-дослідного лабораторного центру Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (НДЛЦ) за відомою методикою (Е.Р. Заец, 2007). Активність процесів вільнорадикального окиснення та стан антиоксидантного захисту досліджували методом біохемілюмінісценції на апараті ХЛМНЦ-01 у лабораторії імунології НДЛЦ. Продукти ліпопероксидації визначали за виходом малонового діальдегіду в результаті неіндукованої та НАДФ•Н-залежної (індукованої) реакцій (Ю.А.Владимиров, А.И. Арчаков, 1972) у лабораторії біохімії НДЛЦ (керівник Н.М. Юрженко).

Рівень трансферину, церулоплазміну, комплексів оксиду азоту з гемоглобіном (NO-Hb) визначали методом електронного парамагнітного резонансу (ЕПР) у відділі біофізики канцерогенезу (керівник – професор Сидорик Є.П.) Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології імені Р.Є. Кавецького НАН України. Одержані зразки крові досліджували на спектрометрі ЕПР РЕ-1307 в режимі низькотемпературної стабілізації. Для визначення рівня NO-Hb реєстрували спектри ЕПР з фактором спектроскопічного розщеплення g1=2,07, g2=2,07, gсереднє=2,07 з триплетним розщепленням при gсереднє для оцінки рівня ЕПР церулоплазміну g=2,05, трансферину g=4,25. Внутрішнім стандартом служив спектр кристалу рубіну. Розраховували індекс фероксидазної активності як відношення трансферин/церулоплазмін.

Для обробки результатів обстежень застосовували метод варіаційної статистики з вираховуванням частотних характеристик ознак, середньої статистичної (Х), середньоквадратичного відхилення (S), похибки середніх (mx) та відносних величин (mp). Критерії порівняння використовували з урахуванням форми розподілення параметрів варіаційних рядів. Оцінку достовірності різниці проводили за параметричним t-критерієм Стьюдента, а також на підставі методу розподілення різниці відносних частот. Різницю вважали достовірною, якщо вірогідність (p) помилкового прийняття гіпотези про відсутність суттєвої різниці не перевищувала 0,05. Також проводили кореляційний аналіз результатів дослідження. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми Excel-2003 та спеціального математичного пакету статистичного аналізу SPSS 12,0 на комп’ютері типу Intel Pentium III 1200.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При госпіталізації до стаціонару в усіх хворих відмічалася ціла низка різноманітних скарг, які стосувалися одночасно декількох систем. Найчастішими були скарги на головний біль: без певної локалізації – у 67,38% хворих, біль певної локалізації – 22,69% випадків. На запаморочення скаржилися 73,05% хворих. Частими були скарги на слабкість, підвищену втомлюваність – у 44,68% дітей, біль у ділянці серця ‑ 58,87%. Досить часто хворі скаржились на біль у животі - 57,45%, нудоту - 51,77% та блювання - 21,99% пацієнтів.

Запаморочення зустрічалося у 50,35% пацієнтів, втрата свідомості – у 19,86% випадків. На «закачування» в транспорті скаржилися 9,93% дітей. Відчуття «тремтіння», що супроводжувало симпато-адреналові кризи, відмічали 7,8% пацієнтів.

Більшість з обстежених хворих народилася від ускладненої вагітності. Гестоз ранніх строків вагітності спостерігався у кожної п’ятої дитини, пізній гестоз – у 18,44%, при цьому у 14,18% хворих в анамнезі було поєднання цих патологічних станів. Загроза переривання вагітності на різних строках відмічена у 14,18% випадку. У 9,93% дітей було діагностовано асфіксію різного ступеня тяжкості, у 7,8% дітей було виявлено гіпоксичну енцефалопатію.

При аналізі сімейного анамнезу було з’ясовано, що майже у половини дітей наявна обтяженість анамнезу гіпертонічною хворобою, у 16,31% – виразковою хворобою, дещо менше (6,38%) – ішемічною хворобою серця.

Враховуючи комплексні дані клінічних та інструментальних обстежень, діти були розподілені на дві групи. До першої групи увійшли хворі з перманентною вегетативною дисфункцією (ПерВД) – 89 дітей (63,12%), серед них хлопчиків – 60,63% та дівчаток – 39,37%. Хворі цієї групи скаржилися на біль у ділянці серця, головний біль, слабість, швидку втомлюваність, серцебиття, задишку при незначному навантаженні. Об’єктивно: лабільність артеріального тиску із схильністю до гіпотензії – у 21,99%, у 6,38% хворих виявлено вегето-судинну дисфункцію за гіпертензивним типом, на ЕКГ реєструвалися порушення ритму, процесів реполяризації та провідності. У цій групі домінували скарги на головний біль, як правило – певної локалізації, запаморочення, закачування у транспорті, метеозалежність. Також для цієї групи були характерні зміни на реоенцефалограмі – гіпотензія чи гіпертензія мозкової гемодинаміки, порушення венозного відтоку.

До другої групи були віднесені діти з вегетативними пароксизмами (ПВН) – 52 дитини (44,88%). Майже дві третини (71%) серед хворих із цією клінічною формою становили дівчатка. Кризи симпато-адреналового типу зустрічалися у 16,31% серед всіх обстежених хворих, ваго-інсулярного – у 20,57% хворих.

Майже в усіх обстежених хворих із вегетативними дисфункціями були супутні хронічні захворювання в стадії ремісії – травного каналу (дискінезія жовчовивідних шляхів у 50,35%, рідше – хронічний холецистохолангіт у 48,94%, реактивний панкреатит у 26,24%), ЛОР-органів (хронічний компенсований тонзиліт у 63,12%).

За даними ЕКГ у 95,88% обстежених діагностовано функціональні зміни з боку серця, як результат порушення нейрогуморальної регуляції, а саме: синусову аритмію зареєстровано у 20,4%, синусову брадіаритмію – у 32,64%, синусову тахіаритмію – у 12,24% хворих. При проведенні ЕХО-кардіографії у 8,16% дітей виявлено ПМК I ступеня, гемодинамічно незначимий, та у 2,04% – гемодинамічно значимий ПМК II ступеня.

За результатами КІГ було встановлено, що ваготонія як характеристика вихідного вегетативного тонусу відмічалася у 16,32% дітей, амфотонія – у 55,08%, а симпатикотонія – у 28,6%. Переважав гіперсимпатикотонічний тип вегетативної реактивністі (ВР) у 57,12% хворих, нормотонічний тип ВР – у 28,6%, тоді як асимпатикотонічна ВР відмічалася у 14,28% хворих.

При аналізі ЕЕГ виявлено наявність епіактивності у 18,36% хворих, ірритаційні зміни у долях мозку – у 4,08%; зниження порогу судомної готовності, діенцефальна дисфункція та ірритація стовбура мозку також відмічалися у 4,08% дітей. У 6,12% випадків зареєстровано дифузну дезорганізацію біоритмики головного мозку. Зміни даного характеру спостерігалися, головним чином, у дітей з ПВН.

Превалювали нормотонічний тип та стабільний характер РЕГ – 82,32% випадків, у 5,88% пацієнтів реєструвався гіпертонічний та в 11,76% – гіпотонічний тип РЕГ. Пульсове кровонаповнення у басейні внутрішньої сонної артерії у більшості випадків (70,56%) було нормальним. Знижене кровонаповнення реєструвалося у 17,64% дітей, підвищене – у 11,76%. Тонус артерій у переважної більшості дітей (64,68%) був нормальним. Асиметрія кровонаповнення півкуль головного мозку понад 20% відмічалася у 17,64% випадків. Треба зазначити, що наявні зміни були здебільшого характерні для дітей з ПВН. Згідно з отриманими даними в усіх біологічних субстратах, зокрема у поті, в обох групах хворих відмічалося значне переважання насичених жирних кислот над ненасиченими. Достовірне зниження показників відмічено для певних ПНЖК: лінолевої (С18:2) – (8,13±0,06)% у хворих з ПерВД та (8,55±0,15)% у дітей з ПВН, порівняно з контролем (10,1±0,5)% (р<0,01); а також майже в два рази: арахідонової кислоти (С20:4) – (2,98±0,05)% у хворих з ПерВД та (2,54±0,14)% у дітей з ПВН, порівняно з контрольним значенням (4,8±0,8)% (р<0,05). Таке суттєве зниження останньої ЖК свідчить про активацію процесів пероксидації та узгоджується з літературними даними (Г.Б. Афоніна, Л.А. Куюн, 2000).

При цьому у поті хворих виявлена ліноленова (С18:3) ЖК, на відміну від групи контролю, де ця кислота визначалася у слідових концентраціях. У пацієнтів з пароксизмальною формою захворювання вміст ліноленової кислоти у поті був майже вдвічі вищий, ніж у хворих з перманентною формою захворювання, ця відмінність є достовірною (р<0,05). Наші дані підтверджують теорію щодо «взаємоперетворення» ліноленової та арахідонової жирних кислот при інтенсифікації процесів ліпопероксидації (В.А. Барабой, Д.А. Сутковой, 1997).

Середнє значення суми насичених ЖК (∑ насичених ЖК) у хворих з ПерВД становило (67,86±0,07)% проти (52,2±0,7)% у групі контролю (р<0,01), достовірне збільшення вмісту насичених ЖК відмічено й у групі хворих з ПВН, у яких показник середнього значення ∑ насичених ЖК становив (68,49±0,18)% (р<0,01).

У поті хворих з ВД виявлено дефіцит ПНЖК (рис.1). Це відображено у низькому значені суми ПНЖК у хворих з ПерВД – (12,49±0,06)%, а також у хворих з ПВН – (12,28±0,17)%. Ці показники були достовірно нижчими порівняно з контролем – (14,9±0,9)% (р<0,01).



**Рис. 1. Співвідношення показників сум жирних кислот у поті хворих з вегетативними дисфункціями**

Середнє значення суми ненасичених ЖК у поті хворих з ПерВД становило (32,14±0,07)% проти (47,8±0,7)% у групі контролю (р<0,01). Суттєво зниженим цей показник був також у хворих з ПВН Українська медична стоматологічна академія – (31,51±0,18)%, різниця з групою контролю достовірна (р<0,01).

Показник суми ПНЖК у хворих з ПерВД становив (12,49±0,06)%, у хворих з ПВН – (12,28±0,17)%. Ці показники були достовірно нижчими від контрольних цифр – (14,9±0,9)% (р<0,01). Дефіцит ненасичених ЖК та ПНЖК у плазмі переважно обумовлений зниженням вмісту лінолевої ЖК (С18:2) ‑ у хворих з ПерВД на 57%, у пацієнтів з ПВН ‑ на 55% (р<0,01).

Достовірно вищим був показник вмісту арахідонової ЖК (С20:4): (5,57±0,06)% у хворих з ПерВД та (5,58±0,12)% у хворих з ПВН, порівняно з контролем – (4,2±0,40)% (р<0,01). У пацієнтів з ПВН вміст ліноленової ЖК (С18:3) був значно вищим (1,06±0,1%) за аналогічний показник у групі хворих на ПерВД – (0,84±0,02)% (р<0,05).

Зміни ЖК спектра плазми крові в цілому характеризувались зсувом у бік його насиченої частини, що зумовлено зменшенням показника ∑ ненасичених ЖК в обох групах хворих – (43,45±0,06)% у хворих з ПерВД та (46,18±0,19)% – з ПВН, порівняно з контролем (49,5±1,6)%, відмінності між групою хворих на ПерВД та дітьми із групи контролю були достовірними (р<0,01).

Достовірно зниженим у дітей з ВД був показник ∑ ПНЖК – (25,31±0,06)% у хворих з ПерВД та (27,82±0,2)% у хворих з ПВН, контрольне значення становило (33,3±1,5)%. Усі відмінності були достовірними (р<0,01).

Такий склад жирнокислотного спектра ліпідів плазми крові може свідчити про порушення ліпідного метаболізму у хворих з ВД, незалежно від клінічної форми захворювання, на етапі утворення ейкозаноїдів та інтенсифікацію ліпопероксидації, що погоджується з літературними даними (В.А. Барабой, Д.А. Сутковой, 1997).

Подібність та односпрямованість тенденцій в обох біологічних рідинах дозволяє зробити висновок, що новий неінвазивний об’єкт досліджень – піт – може бути використаний як досить інформативний тест для оцінки порушень ліпідного спектра у хворих з ВД. Ці положення підтверджує і кореляційний аналіз. У хворих з ПерВД показник вмісту арахідонової ЖК у поті корелював з показником лінолевої ЖК у плазмі крові (r=0,63; p<0,05); показник суми ненасичених ЖК поту – з показником вмісту арахідонової ЖК у плазмі крові (r=0,57; p<0,05). Була наявна кореляція між вмістом арахідонової ЖК (С20:4) у поті та стеаринової ЖК (18:0) у плазмі крові (r=0,66; p<0,05). У дітей з ПВН встановлено корелятивний зв’язок між вмістом арахідонової ЖК (С20:4) у поті із вмістом і пальмітинової ЖК (С16:0) у плазмі (r=0,80; p<0,05). Показник суми поліненасичених ЖК у поті корелював з показником вмісту С20:4 у плазмі (r=0,72; p<0,05).

Як відомо, дослідження жирнокислотного складу еритроцитарних мембран може застосовуватись як спосіб оцінки оксидантних пошкоджень мембранних фосфоліпідів (Inouye et al, 1999). Жирнокислотний спектр еритроцитарних мембрану дітей з ВД характеризувався зсувом у бік його насиченої частини. Так, показних ∑ ненасичених ЖК у хворих з ПерВД був на 11% меншим за аналогічний показник у дітей контрольної групи. У групі з пароксизмальною формою ВД цей показник був зниженим на 21% порівняно з контрольними значеннями. Відмінності ‑ високодостовірні (р<0,01).

У свою чергу, показники ∑ ПНЖК еритроцитарних мембран в обох групах хворих з ВД були достовірно нижчими за аналогічні у здорових дітей; у групі дітей з ПерВД – на 11% меншими, ніж у здорових дітей (р<0,01). Ще нижчим, на 18% від контрольних значень, був показник суми ПНЖК у групі пацієнтів із ПВН. Отримані результати можуть свідчити про високу інтенсивність процесів ліпопероксидації у хворих на ВД.

Зменшення вмісту арахідонової ЖК в еритроцитарних мембранах, які є визнаною моделлю клітинних мембран, у хворих з ВД при одночасному збільшенні її вмісту у плазмі крові є результатом мембранної деструкції під дією інтенсивного вільнорадикального окиснення та виходу вивільненої з фосфоліпідів клітинної стінки арахідонової кислоти у внутрішнє середовище організму, що відповідає даним багатьох авторів (А.А.Болдырев, 1990; В.А. Барабой, Д.А. Сутковой, 1997; R. Pamplona, 2008).

Важлива наявність кореляційних зв’язків для С18:1 ЖК еритроцитів – кореляція була відмічена між останньою ЖК та С18:2 у плазмі (r=0,74; p<0,05), а також між показниками С16:0 у поті та С18:1 в еритроцитах (r=0,72; p<0,05). Виразною була кореляція між С18:0 в еритроцитах із показниками суми насичених ЖК (r=0,75; p<0,05), суми ненасичених ЖК (r=0,75; p<0,05) та поліненасичених ЖК (r=0,84; p<0,01) у плазмі крові. Така тенденція, можливо, зумовлена тим, що «вимивання» ЖК поліненасиченої частини спектра з клітинної мембрани та вихід їх у рідкі середовища організму людини, відповідно, супроводжується підвищенням вмісту у ній насичених ЖК.

При аналізі результатів газової хроматографії біологічних об’єктів у дітей, які відносяться до контингенту осіб, що постраждали від наслідків аварії на ЧАЕС, було встановлено, що порівняно з хворими дітьми без зв’язку з аварією, вони мали більш виразні порушення жирнокислотного спектру. Зокрема, показник суми поліненасичених жирних кислот у поті хворих, які мають зв’язок з аварією на ЧАЕС, в 1,3 рази був менший за аналогічний у групі порівняння. Нижчим за показник у групі порівняння (25,31±0,06)% був також показник суми поліненасичених жирних кислот в еритроцитах постраждалих дітей – (23,1±0,23)%.

При з’ясуванні співвідношень між показниками кардіоінтервалографії та жирнокислотного спектра нами було відмічено, що, порівняно з дітьми з амфотонією, у поті пацієнтів із ваготонією та симпатикотонією вміст арахідонової кислоти був більшим. Зокрема, при симпатикотонії – у 2,3 рази. У плазмі крові при симпатикотонії вміст арахідонової кислоти був на 24% нижчим, порівняно з групою дітей з амфотонією. У дітей із ваготонією він у 2,5 рази був нижчим, ніж у плазмі пацієнтів з амфотонією.

Показник вмісту арахідонової кислоти в еритроцитарних мембранах при симпатикотонії (5,06±0,07)% був нижчим від аналогічних показників при ваготонії (7,72±0,7)% та амфотонії (5,43±0,24)% (р<0,05).

Також при переважанні симпатичного тонусу вегетативної нервової системи показник ∑ ПНЖК у плазмі був нижчим – (23,07±0,1)% порівняно з (26,62±0,22)% при амфотонії та (23,18±0,4)% при ваготонії.

В поті хворих з ВД із симпатикотонією показники суми ненасичених (33,29±0,18)% були вищими порівняно з дітьми з амфотонією (30,58±0,25%) та ваготонією (26,33±0,41)%.

Ми з’ясували, що хворі на ПерВД мали найвищі за даними БХЛ, рівні вільнорадикального окиснення, хоча достовірної відмінності від аналогічних показників у дітей з ПВН не встановлено. Антиоксидантні властивості (за антиоксидантним індексом, АОІ) у хворих з ПерВД були нижчі, порівняно з хворими з ПВН ‑ (2,4±0,07) ум.од. проти (2,73±0,1) ум.од.

Встановлено достовірний кореляційний зв’язок між вмістом арахідонової жирної кислоти в поті (С20:4) та показниками БХЛ. Зокрема, амплітуда спалаху на другій хвилині (I2) корелювала із вмістом (%) арахідонової кислоти (r=0,5; p<0,05), а також кінцеве значення амплітуди спалаху за 60 циклів (In) корелювало з кількістю зазначеної кислоти (r=0,49; p<0,05). Cума хемілюмінесценції за 60 циклів (∑ ХЛ) корелювала із вмістом С20:4 (r=0,5; p<0,05).

Визначення вторинних продуктів ліпопероксидації часто застосовується як критерій оцінки інтенсивності даних процесів (С.М. Альохіна, О.В. Дробінська, 2003). Відмічено, що рівень НІ•МДА у хворих з ПВН (3,19±0,07) мкмоль/л і ПерВД (3,06±0,02) мкмоль/л перевищував контрольні показники (2,20±1,15) мкмоль/л (p>0,05). При цьому показники у сироватці хворих з ПВН були вищими за такі при ПерВД, хоча достовірної різниці виявлено не було. Вміст ферментативно-залежного МДА був достовірно вищим в усіх групах хворих з ВД: ПВН – (9,08±0,08) мкмоль/л; ПерВД – (9,25±0,03) мкмоль/л по відношенню до аналогічного показника у дітей з контрольної групи (6,64±0,28) мкмоль/л (р<0,01).

Показник середнього вмісту в крові церулоплазміну у хворих з ПерВД становив (1,43±0,09) ум.од., в той час як у хворих з ПВН – (1,25±0,18) ум.од. (р>0,05). В середньому вміст трансферину у групі хворих з перманентною формою ВД – (0,76±0,05) ум.од., а в групі з пароксизмальною формою – (0,7±0,13) ум.од. (р>0,05). Наші дані збігаються з даними літератури (Бурлака А.П. та співавт., 2006), що, можливо, також пояснює наявне посилення вільнорадикальних процесів при ВД, особливо при тяжкій клінічній формі – ПВН. При дослідженні ми встановили, що у плазмі крові хворих з ПВН відмічався найнижчий вміст обох сполук. Важливим є також той факт, що крім кількісної, порушена також якісна характеристика цих сполук. Так, як показано на рисунку 2, спектр церулоплазміну у хворого з ПерВД був спотвореним.



**Рис. 2. ЕПР спектр церулоплазміну у хворого з перманентною вегетативною дисфункцією**

На рисунку 3 видно, що у хворого з ПВН також була різко деформована крива спектра даного ферменту.



**Рис. 3. ЕПР спектр церулоплазміну у хворого з пароксизмальною вегетативною недостатністю**

Широко відома індукція ліпопероксидації у біологічних мембранах під впливом пероксинітриту, що є похідним окису азоту (S. Offer, A. Eliraz, G. Fink, 2004). У хворих з ПВН показники NO-Hb у плазмі крові були значно вищі (5,16±0,03) ум.од., ніж у пацієнтів з перманентною формою захворювання (4,41±0,04) ум.од. (р<0,05). У дітей, які народилися у сім’ях «ліквідаторів», аналогічний показник був вищий (відповідно у 1,5 та у 1,8 рази) і становив (7,8±0,37) ум.од. (p<0,05). Достовірне збільшення вмісту цієї сполуки узгоджується з даними щодо підвищеного утворення при патології кисневих вільних радикалів та ліпопероксидів.

Хворим диференційовано призначали медикаментозну терапію. Основу її складали лікарські засоби з відомою антиоксидантною та вегетотропною дією (пірацетам, інозин, екстракт елеутерококка рідкий, настоянки пустирнику та валеріани). Інозин не призначався дітям, у яких фракція серцевого викиду за даними ЕХО-кардіографічного дослідження перевищувала 75%. Також була сформована група пацієнтів (без епі-активності на ЕЕГ), яким додатково вводився церебролізин у вигляді внутрішньом’язових ін’єкцій. На фоні лікування у хворих покращувалося самопочуття: зменшувалася інтенсивність головного болю, підвищувалася переносимість фізичних та розумових навантажень, не відмічалися напади непритомності.

При аналізі результатів газохроматографічного аналізу жирнокислотного складу поту через 12–14 діб застосування комплексу медикаментозної терапії, яка включала інозин, пірацетам та настоянки валеріани та пустирнику у хворих з ПерВД відмічалося незначне підвищення ненасичених ЖК, зокрема лінолевої ЖК (С 18:2) з (6,77±0,27)% до (7,41±0,24)%, а також, ∑ ненасичених ЖК: з (36,4±0,44)% до (36,56±0,19)%. У хворих з ПВН підвищився вміст лінолевої ПНЖК (С 18:2) – з (6,23±0,45)% до (7,53±0,65)% (р>0,05). Майже в 1,9 рази у поті хворих зросла кількість ліноленової ЖК (С 18:3) (р>0,05). З (1,83±0,46)% до (2,2±0,51)% збільшився вміст арахідонової ЖК (С 20:4) (р>0,05). Подібна тенденція справедлива й для ∑ ПНЖК – показник зріс в 1,25 рази. Через 1-1,5 міс вказаної антиоксидантної терапії позитивні зміни стали достовірними.

Можливо, при коротких курсах лікування, для більш виразного ефекту необхідне включення в комплекс терапії більш потужних антиоксидантів, на що вказують також і дані літератури (Т.В. Chaston, 2004; A.C. Cuello, 2008). Так, у групі хворих з перманентною формою захворювання, які отримували комплекс медикаментів, який включав інозин, пірацетам та церебролізин, після лікування вміст трансферину недостовірно знизився – (0,63±0,07) ум.од. на відміну від вихідного значення (0,64±0,05) ум.од. (р>0,05). Навпаки, у дітей з пароксизмальною формою захворювання намітилася чітка тенденція до підвищення вмісту сполуки – після лікування значення становило (1,06±0,17) ум.од. порівняно з показником до лікування – (0,7±0,13) ум.од. (р>0,05). Проте не менш значущим показником у плані оцінки ефективності лікування є якісні зміни трансферину. Так, спектр даного глікопротеїну у хворих після лікування набув вигляду дуже подібного до спектра здорової дитини (рис. 4).



**Рис. 4. Спектр трансферину хворого К. після лікування**

Вміст церулоплазміну в плазмі хворих з ПерВД знизився з (1,78±0,19) до (0,65±0,05) ум.од. (р<0,05); у хворих з ПВН ‑ з (1,25±0,18) до (0,86±0,11) ум.од. (р>0,05).

Це узгоджується з даними літератури (А.П. Бурлака та співавт., 2006) стосовно того, що зменшення потреб у ферменті може свідчити про зниження активності вільнорадикальних процесів, адже відомо, що церулоплазмін відіграє роль антиоксиданта. Відмічено зростання після лікування індексу фероксидазної активності (ІФА). У хворих з ПерВД вихідний показник ІФА становив 0,36 ум.од., після лікування він виріс майже втричі і становив 0,97 ум.од. (при нормі 1,0 ум.од.). Подібна тенденція спостерігалася й у групі дітей з ПВН – після лікування показник ІФА зріс більш ніж у 2 рази: 1,23 ум.од. порівняно з вихідним показником 0,56 ум.од. (р<0,05).

Після проведеного лікування із застосуванням церебролізину у хворих з ПВН NO-Hb майже не виявлявся: (0,58±0,1) ум.од. після лікування порівняно з (5,16±0,03) ум.од. до лікування (р<0,01). Аналогічна тенденція відмічалась і у групі хворих з ПерВД: (0,55±0,1) ум.од. після лікування, (4,41±0,04) ум.од. до лікування (р<0,01). Отже NO-залежні вільнорадикальні процеси відіграють важливу роль у патогенезі вегетативних дисфункцій і потребують медикаментозного впливу.

Таким чином, у дітей з вегетативними дисфункціями виявлено порушення окиснювально-антиоксидантного гомеостазу, що зумовлено інтенсифікацією вільнорадикального ПОЛ, і проявляється у дефіциті ПНЖК, недостатності систем антирадикального захисту як ферментної, так і неферментної природи. Це зумовлює необхідність включення в схему лікування препаратів з антиоксидантною дією. Враховуючи більш виразні порушення у дітей з ПВН, ці препарати повинні призначатися на більш тривалий термін - до 1-1,5 місяців.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування і запропоновано нове вирішення наукового завдання - удосконалення лікування вегетативних дисфункцій у дітей на основі визначення стану цитомембран і процесів ліпопероксидації та розробки методів корекції окиснювально-антиоксидантного гомеостазу за рахунок зниження інтенсивності метал-залежної ліпопероксидації.

1. У майже 70% дітей з вегетативними дисфункціями, незалежно від клінічної форми (перманентної вегетативної дисфункції з проявами лабільності артеріального тиску із схильністю до артеріальної гіпотензії або гіпертензії; пароксизмальної вегетативної недостатності у вигляді симпато-адреналових або ваго-інсулярних кризів) виявлявся дефіцит ненасичених жирних кислот у біологічних мембранах; показники суми поліненасичених жирних кислот у поті і плазмі крові були відповідно у 1,2 та 1,3 рази нижчі порівняно з контролем (р<0,01); рівень малонового діальдегіду у 1,4–1,5 рази переважав контрольні значення.
2. Встановлено достовірні кореляційні зв’язки між активністю вільнорадикального окиснення і показниками жирних кислот у різних біологічних об’єктах. Сума ненасичених та поліненасичених жирних кислот у поті корелює з показником вмісту арахідонової кислоти у плазмі крові (r=0,57–0,72; р<0,05). Це вказує на те, що піт може бути неінвазивним інформативним об’єктом досліджень для оцінки порушень ліпідного спектра у хворих з вегетативними дисфункціями. Високий кореляційний зв’язок між антиоксидантним індексом (за даними біохемілюмінісценції) та вмістом у плазмі «реактогенної» лінолевої кислоти (С18:2) (r=0,67; р<0,01), вказує на напруження системи антиоксидантного захисту при даній патології. Однак у 25% хворих наявна декомпенсація антирадикальних механізмів – глибокий дефіцит поліненасичених кислот та висока активність ліпопероксидації.
3. Стан окисного гомеостазу залежить від вихідного вегетативного тонусу та від клінічної форми захворювання. Так, при симпатикотонії рівень арахідонової кислоти у плазмі крові менший на 24% (p<0,05), ніж у хворих з амфотонією. У хворих з пароксизмальною вегетативною недостатністю рівень церулоплазміну та нітрозогемоглобіну в крові достовірно нижчий, порівняно з хворими з перманентною формою – відповідно (1,43±0,09) і (5,16±0,03) ум.од. проти (1,25±0,18) та (4,41±0,04) ум.од. (р<0,05).
4. Зміни жирнокислотного спектра поту, плазми крові та еритроцитарних мембран у дітей, які відносяться до категорії «постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС», вказують на те, що вони перебувають у стані глибокого пероксидного стресу. Рівень нітрозогемоглобіну в крові дітей, які народилися у сім’ях «ліквідаторів аварії на ЧАЕС», є вищим порівняно з іншими хворими ‑ (7,8±0,37) ум.од. проти (4,41±0,04) ум.од. у хворих з перманентною формою хвороби та (5,16±0,03) ум.од. - з пароксизмальною (р<0,05).
5. Після курсу терапії, яка включала в себе препарати з антиоксидантною дією (фіто-, ноотропні та метаболітні), у хворих з вегетативними дисфункціями відмічено тенденцію до нормалізації показників жирнокислотного спектра.
6. Включення препарату церебролізин до курсу терапії підвищило її ефективність. При цьому на фоні покращення самопочуття і клінічної картини захворювання відмічено підвищення рівня трансферину, а також індексу фероксидазної активності – у 2,2 рази у хворих з пароксизмальною вегетативною недостатністю та у 2,7 рази – з перманентною формою, при одночасному зниженні вмісту церулоплазміну та нітрозогемоглобіну в периферичній крові відповідно у 2,7 та 8–8,9 рази. Отже, нормалізація окиснювально-антиоксидантного гомеостазу на фоні терапії у дітей з вегетативними дисфункціями відбувається за рахунок зменшення інтенсивності метал-залежної ліпопероксидації та покращення утилізації прооксидантного двохвалентного заліза.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У дітей з вегетативними дисфункціями для оцінки ступеня тяжкості та прогнозування перебігу захворювання, підбору патогенетично обґрунтованого лікування слід визначати жирнокислотний спектр поту. При зниженні суми ненасичених жирних кислот, в тому числі ПНЖК, нижче відповідно 47% і 14%, визначають підвищену активність пероксидного окиснення ліпідів.
2. Антиоксидантні фіто-, ноотропо- та метаболітні препарати дітям з вегетативними дисфункціями для досягнення виразного терапевтичного ефекту та корекції окисного гомеостазу необхідно призначати терміном 1-1,5 міс.
3. Дітям з вегетативними дисфункціями для корекції NO- та метал-залежних процесів вільнорадикального окиснення показано призначення препарату церебролізин щоденно, із розрахунку по 1,0 мл на 20 кг маси тіла, внутрішньом’язево протягом 10 днів.

**СПИСОК НАУКОВИХ РОБІТ,**

**ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

**У періодичних фахових виданнях, затверджених ВАК України:**

**(\*- особистий внесок здобувача):**

1. Хайтович М. В. Окислювально-антиоксидантний гомеостаз у дітей з вегетативними дисфункціями / М.В. Хайтович, Б.С. Литвин // Актуальні проблеми медицини і біології. – 2000. – №2. – С. 285-288 (\* участь у проведенні експериментальних досліджень, вивчення особливостей порушень залежно від клінічної форми захворювання, здійснено статистичну обробку отриманих результатів, їх узагальнення та оформлено статтю).

2. Оксидантний стрес у дітей з вегетативними дисфункціями / М.В. Хайтович, Г.Б. Афоніна, Н.М. Юрженко, Б.С. Литвин [та ін.] // ПАГ. – 2001. – №3. – С. 35-40 (\* участь у проведенні експериментальних досліджень, здійснено статистичну обробку отриманих результатів, їх узагальнення та оформлено статтю).

3. Вплив церебролізину на вільнорадикальні процеси у дітей з вегетативними дисфункціями / М.В. Хайтович, Є.П. Сидорик, А.П. Бурлака, Б.С. Литвин [та ін.] // Ліки України. – 2003. – №6. – С. 23-24 (\* підбір групи пацієнтів, участь у проведенні експериментальних досліджень, здійснено статистичну обробку отриманих результатів, їх узагальнення та оформлено статтю).

4. Литвин Б.С. Зміни жирнокислотного спектру поту у дітей з вегетативними дисфункціями внаслідок екопатогенного впливу малих доз радіації / Б.С. Литвин // ПАГ. – 2006. – №4. – С. 43-46.

**У інших наукових виданнях:**

1. Стан перекисного окислення ліпідів у дітей з вегетативними дисфункціями / М.В. Хайтович, Б.С. Литвин, Т.С. Брюзгіна [та ін.] // ПАГ. – 2000. – №2. – С. 50 (\* участь у проведенні досліджень та підготовці роботи до друку).

2. Хайтович Н.В. Жирнокислотный спектр мембран эритроцитов, плазмы крови и пота у детей с вегетативными дисфункциями / Н.В. Хайтович, Т.С. Брюзгина, Б.С. Литвин: материалы конгресса педиатров с международным участием [“Ребенок и общество: проблемы здоровья, воспитания и образования”], (Киев, 22-25 октября 2001 г.). – Киев, 2001 – С. 112-113 (\* участь у проведенні експериментальних досліджень, здійснено статистичну обробку отриманих результатів, їх узагальнення та оформлено статтю).

3. Оксид азота как показатель резистентности организма ребенка к неблагоприятным факторам внешней среды / Е.П. Сидорик, А.П. Бурлака, В.Г. Майданник, Н.В. Хайтович, Б.С. Литвин: материалы конгресса педиатров с международным участием [“Ребенок и общество: проблемы здоровья, воспитания и образования”], (Киев, 22-25 октября 2001 г.). – Киев, 2001. – С. 109-110 (\* здійснено статистичну обробку одержаних результатів та їх узагальнення і оформлено роботу до друку).

4. Оцінка діагностичних можливостей інструментальних методів дослідження вегетативних дисфункцій у дітей / В.Г. Майданник, М.В. Хайтович, І.О. Афанасьєва, Б.С. Литвин [та ін.]: матеріали VI з'їзду Всеукр. лікарського т-ва, (Чернівці, 18-19 травня 2001 р.). – Чернівці, 2001. – С. 75 (\* участь у проведенні досліджень та підготовці роботи до друку).

5. Хайтович М.В. Порушення фагоцитозу у дітей з вегетативними дисфункціями, що належать до групи радіаційного ризику згідно НСТ-тесту / М.В. Хайтович, Г.Б. Афоніна, Б.С. Литвин // Перинатология и педиатрия. – 2001. – №3. – C. 116 (\* участь у проведенні досліджень, здійснено статистичну обробку одержаних результатів та їх узагальнення і оформлено роботу до друку).

6. Механізм серцево-судинних порушень при вегетативних дисфункціях у дітей / В.Г. Майданник, М.В. Хайтович, Т.С. Брюзгина, Б.С. Литвин: матеріали ІІІ національного конгресу ревматологів України, (Дніпропетровськ, 23-26 жовтня 2001 р.). – Дніпропетровськ, 2001 // Ревматологічний журнал – Додаток, 2001. – С. 74 (\* участь у проведенні досліджень та підготовці роботи до друку).

7. Порушення дилатаційної ланки регуляції кровообігу у дітей з артеріальною гіперетензією / В.Г. Майданник, М.В. Хайтович, Б.С. Литвин [та ін.]: матеріали ІІІ національного конгресу ревматологів України, (Дніпропетровськ, 23-26 жовтня 2001 р.). – Дніпропетровськ, 2001 // Ревматологічний журнал – Додаток, 2001. – С. 74-75 (\* участь у проведенні досліджень та підготовці роботи до друку).

8. Застосування небівололу у лікуванні вегетативних дисфункцій у дітей / Б. С. Литвин, М. В. Хайтович, Є. П. Сидорик [та ін.]: матеріали української науково-практичної конференції, [“Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні в рамках реалізації національної програми”], (Київ, 15-17 квітня 2002 р.). – Київ, 2002. – С. 71-72 (\* за даними літературних джерел оцінено перспективи призначення небівололу, участь у проведенні досліджень та підготовці роботи до друку).

9. Хайтович Н.В. Изменения жирнокислотного спектра в крови и поте у детей с вегетативными дисфункциями / Н.В. Хайтович, Б.С. Литвин, Т.С. Брюзгина: материалы VIII конгресса педиатров России [“Современные проблемы профилактической педиатрии”], (Москва, 18-21 февраля 2003 г.). – Москва, 2003 – С. 384 (\* участь у проведенні досліджень, здійснено статистичну обробку одержаних результатів та їх узагальнення і оформлено роботу до друку).

10. Антиоксиданти - складова патогенетичної терапії вегетативних дисфункцій у дітей / М.В. Хайтович, Є.П. Сидорик, А.П. Бурлака, Б.С. Литвин: материалы ІІ Всеукраинской научно-практической конференции ["Актуальные вопросы детской кардиоревматологии"], (Евпатория, 16-18 апреля 2003 г.). – Евпатория, 2003: Вестник физиотерапии и курортологии. – 2003. – №1. - С. 33 (\* участь у проведенні досліджень, здійснено статистичну обробку одержаних результатів та їх узагальнення і оформлено роботу до друку).

11. Оксидативний стрес у дітей з вегетативними дисфункціями / М.В. Хайтович, Б.С. Литвин, Є.П. Сидорик [та ін.]: матеріали Всеукраїнського симпозіуму педіатрів [“Вплив екопатологічних чинників на стан здоров’я дітей”], Тернопіль, 30-31 березня 2004 р.) – Тернопіль, 2004 – С. 105-106 (\* здійснено статистичну обробку одержаних результатів та їх узагальнення і оформлено роботу до друку).

12. Lytvyn B. Changes of the fatty acids spectrum of sweat at children with vegetative dysfunctions owing to еcopathology influences of small dozes of radiation / B. Lytvyn: abstract book, [“1st International Scientific Interdisciplinary Congress for medical students and young doctors”], (Kharkiv, 21st-23rd of May 2008y.). – Kharkiv, 2008. – P. 124.

13. Литвин Б.С. Односпрямовані зміни жирно кислотного спектру поту та плазми крові у дітей з вегето-судинною дисфункцією / Б. С. Литвин, Т. С. Брюзгіна, М. В. Хайтович: матеріали V конгресу педіатрів України, [“Сучасні проблеми клінічної педіатрії”], (Київ, 15 – 17 жовтня 2008 р.). – Київ, 2008 // ПАГ. – 2008. – № 4 (додаток). – С. 77-78 (\* здійснено статистичну обробку одержаних результатів та їх узагальнення і оформлено роботу до друку).

14. Литвин Б.С. Вплив церебролізину на метало залежні процеси ліпопероксидації у дітей з вегетативними дисфункціями / Б. С. Литвин, А. П. Бурлака, М. В. Хайтович: матеріали X всеукраїнської науково – практичної конференції, [“Актуальні питання педіатрії”], (Харків, 20-22 листопада 2008 р.). – Харків, 2008 // Експериментальна і клінічна медицина. – 2008. - № 4. – С. 116 (\* за даними літературних джерел оцінено перспективи призначення церебролізину, участь у проведенні досліджень та підготовці роботи до друку).

15. Lytvyn B. Metal-dependent processes of lipoperoxidation at panic attacks at children / B. Lytvyn: abstract book, [“2nd International Scientific Interdisciplinary Congress for medical students and young doctors”], (Kharkiv, 8th-10th of April 2009y.). – Kharkiv, 2009. – P. 122.

16. Пат. 38266 Україна, МПК А61К31/00. Спосіб корекції окисного гомеостазу / Литвин Б.С., Хайтович М.В.; заявник та власник патенту Нац. Мед. Унів-т імені О.О. Богомольця. – № u200810858; заявл. 03.09.2008; опубл. 25.12.2008, Бюл. №24.

17. Пат. 36196 Україна, МПК G01N33/68. Спосіб оцінки активності пер оксидного окислення ліпідів у дітей / Литвин Б.С., Брюзгіна Т.С., Хайтович М.В.; заявник та власник патенту Нац. Мед. Унів-т імені О.О. Богомольця. – № u200809717; заявл. 25.07.2008; опубл. 10.10.2008, Бюл. №19.

**АНОТАЦІЯ**

Литвин Б.С. Окиснювально-антиоксидантний гомеостаз та можливості його корекції у дітей з вегетативними дисфункціями. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10. – педіатрія. – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2009.

Наведено результати дослідження окиснювально-антиоксидантного гомеостазу у дітей з різними клінічними формами вегетативних дисфункцій.

Викладено дані щодо інтенсифікації процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та зменшення ефективності антиоксидантних систем у дітей з вегетативними дисфункціями, що проявляється, насамперед, порушенням жирнокислотного спектра біологічних об’єктів, зокрема зниженням вмісту ПНЖК у клітинних мембранах, а також високою (за даними біохемілюмінісценції) активністю вільнорадикального окиснення.

За даними ЕПР-спектроскопії встановлено патологічну відмінність рівня вмісту та якісних характеристик спектрів церулоплазміну та трансферину, які залежать від клінічної форми вегетативних дисфункцій.

Встановлено відмінності у порушенні жирнокислотного спектра залежно від вихідного вегетативного тонусу, зокрема найвищий рівень пероксидного окиснення ліпідів у дітей із симпатикотонією, що відображалось у виразному дефіциті поліненасичених жирних кислот.

Зміни жирнокислотного спектра поту, плазми крові та еритроцитарних мембран у дітей, які відносяться до категорії «постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС», вказують на те, що вони перебувають у стані глибокого пероксидного стресу.

Запропоновано призначення ліків з антиоксидантною дією з урахуванням активності вільнорадикальних реакцій та стану антиоксидантних систем.

Ключові слова: діти, вегетативні дисфункції, окисинювально-антиоксидантний гомеостаз, жирнокислотний спектр, ліпопероксидація, антиоксиданти.

**АННОТАЦИЯ**

Литвин Б.С. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз и возможности его коррекции у детей с вегетативными дисфункциями. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10. – педиатрия. – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца МЗ Украины, Киев, 2009.

Диссертация посвящена решению задачи усовершенствования лечения вегетативных дисфункций у детей на основе выяснения особенностей процессов липопероксидации и разработки методов их коррекции. Под наблюдением находился 141 ребенок с вегетативными дисфункциями в возрасте 6–16 лет. Учитывая комплексные данные клинических и инструментальных исследований, дети были распределены на две группы. В первую вошли больные с перманентной вегетативной дисфункцией (ПерВД) – 63,12% детей. Больные из этой группы предъявляли жалобы на боль в области сердца, головную боль, слабость, сердцебиение. У них, преимущественно, фиксировалась лабильность артериального давления со склонностью к гипотензии в 21,99% случаев. На ЭКГ у большинства из них регистрировались нарушения ритма, процессов реполяризации и проводимости. Также в этой группе превалировали изменения на реоэнцефалограммах. Во вторую группу пациентов были определены дети с вегетативными пароксизмами (ПВН) – 44,88% пациентов. Кризы симпатоадреналового типа встречались в 16,31% случаев среди всех пациентов, включенных в исследование, вагоинсулярного – у 20,57% больных.

Изложены данные касательно интенсификации процессов свободнорадикального окисления липидов и уменьшения эффективности антиоксидантных систем у детей с вегетативными дисфункциями, что проявляется, прежде всего, нарушением жирнокислотного спектра биологических объектов. В частности, в обеих группах больных отмечалось значительное преобладание насыщенных жирных кислот (ЖК) над ненасыщенными (ненас. ЖК). Достоверное снижение отмечено для клинически значимых полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) в поте: линолевой (С18:2), а также (практически в два раза) арахидоновой кислоты (С20:4). Такое существенное снижение последней свидетельствует об активации процессов липопероксидации.

Изменения ЖК спектра плазмы крови также характеризовались сдвигом в сторону его насыщенной части, что отображалось в снижении показателей суммы ненас. ЖК и ПНЖК в обеих группах больных.

Подобность и однонаправленность тенденций в обеих биологических жидкостях позволяет сделать вывод, что новый неинвазивный объект исследования – пот – может быть использован как информативный тест для оценки нарушений липидного спектра больных с ВД. Эти положения подтверждает и корреляционный анализ – установлены корреляционные связи между ненас. ЖК и ПНЖК в обоих субстратах. Жирнокислотный спектр эритроцитарных мембрану детей с ВД характеризовался смещением в сторону его насыщенной части. В частности, в группе с ПВН показатель суммы ненас. ЖК был снижен на 21% в сравнении с контрольным значением.

В сравнении с больными детьми без связи с аварией на ЧАЭС, пострадавшие дети имели более выраженные нарушения жирнокислотного спектра. В частности, показатель суммы ПНЖК в поте этих пациентов в 1,3 раза меньше, чем в группе сравнения.

Изменения ЖК спектра зависели от исходного вегетативного тонуса. Так, при симпатикотонии в плазме крови содержание арахидоновой кислоты было на 24% ниже в сравнении с пациентами с амфотонией.

Мы установили, что больные с ПерВД имели самые высокие по данным биохемилюминисценции (БХЛ) уровни свободнорадикального окисления. Антиоксидантные свойства (по антиоксидантному индексу) у больных с ПерВД ниже по сравнению с больными с ПВН.

Установлена достоверная корреляционная связь между содержанием арахидоновой жирной кислоты в поте (С20:4) и показателями БХЛ.

Выявлено, что содержание продуктов липопероксидации, в частности ферментативно-зависимого малонового диальдегида, было достоверно более высоким в обеих группах пациентов.

Содержание церулоплазмина в плазме крови в обеих группах был несколько выше от контрольных цифр. В то же время, в обеих группах был резко снижен показатель содержания трансферрина. Помимо количественных изменений, измененной является и структура данных соединений, что отображалось в «изувеченном» спектре по данным электронного парамагнитного резонанса.

В плазме крови больных с ВД было обнаружено патологическое соединение – нитрозогемоглобин (NO-Hb). У больных с ПВН показатели в плазме крови были значительно выше, чем в группе ПерВД.

Детям с ВД назначали препараты с известным антиоксидантным и вегетотропным действием (пирацетам, инозин, настойки пустырника и валерианы). Также была сформирована группа пациентов (без эпи-активности на ЭЭГ), которым дополнительно вводился церебролизин в виде внутримышечных инъекций. На фоне лечения у больных улучшалось самочувствие, уменьшалась интенсивность головной боли, повышалась переносимость физических и умственных загрузок, не отмечались обмороки. Содержание церулоплазмина снизилось, что говорит об уменьшении интенсивности металл-зависимых свободнорадикальных процессов. Отображением этого является также повышение после лечения индекса фероксидазной активности. Содержание NO-Hb резко уменьшилось.

Ключевые слова: дети, вегетативные дисфункции, окислительно-антиоксидантный гомеостаз, жирнокислотный спектр, липопероксидация, антиоксиданты.

**ABSTRACT**

Lytvyn B.S. Oxidative-antioxidative homeostasis and the possibilities of its amendment in children with vegetative dysfunctions. – Manuscript. Thesis for the degree of the candidate of medical sciences in specialty 14.01.10. – Pediatrics. – The О.O. Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2009.

Presents results of investigated oxidative-antioxidative homeostasis in the children with various clinical forms of vegetative dysfunctions.

Presents results of investigations of intensifications of process of free radicals oxidation of lipids and reduction antioxidant’ systems efficiency with children with vegetative dysfunctions which is presented first of all by violence of fatty acid spectrum of biological subjects especially of contents of PUFA into cells membranes and by high activity of free radicals oxidizing process (according to the results of biochemiluminescence). According to the results of EPR electron-scopy – the pathological difference of the level of contents and quality characteristics of ceruloplasmine and transferrine spectrum was found what depends on the clinical forms of vegetative dysfunctions.

Established differences with the violation of fatty acid spectrum depending on exit vegetative function the highest level depending on exit vegetative function, incidentally the highest level of peroxide oxidation of lipids in the children suffering with sympathycotonia, which was reflected by the obvious deficit of PUFA.

Changes of fatty acid spectrum of perspire; blood plasma and erythrocyte’s membranes in the children who belong to the category of those who suffered after the Chernobyl disaster demonstrate their profound peroxide subdued mood.

Suggested: prescribing treatment with antioxidants considering activity of reactions of free radicals and antioxidant system conditions.

Key words: children; vegetative dysfunctions; oxidative-antioxidative homeostasis, fatty acid spectrum, lipoperoxidation, antioxidants.

# Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>