

ДІАГНОСТИКА РЕАКЦІЙ МІТОХОНДРІАЛЬНО - ЕНЕРГЕТИЧНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА ЇХ МЕТАБОЛІЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРИ РІЗНИХ ВАРІАНТАХ ПЕРЕБІГУ ПОШКОДЖЕНЬ ЛИЦЬОВОГО ЧЕРЕПА

С.М.Григоров

Харківський національний медичний університет

Вступ

Вплив метаболічних реакцій на перебіг патологічного процесу при травмі опосередкований особливостями мітохондріально - енергетичного обміну. За наявності у травмованих тканинах глибоких метаболічних змін, актуальним є об'єктивізація тяжкості та ризику ускладненого перебігу (УП) пошкоджень лицьового черепа (ПЛЧ), яка можлива за результатами застосування біохімічних методик оцінки активності сукцинатдегідрогенази (СДГ), глутаматдегідрогенази (ГДГ) та анаеробних мітохондріальних ферментів α -глицерофосфатдегідрогенази (α -ГФДГ) та позамітохондріальної лактатдегідрогенази (ЛДГ) [7], а також визначення ступеня антиоксидантного захисту (АОЗ) [8, 14]. Особливого сенсу це набуває при поєднаній закритій черепно-мозковій травмі (ЧМТ), оскільки, як відомо [2, 3], порушується інтеграційна функція головного мозку (ГМ). При цьому, підвищення рівня лактату, зниження рівнів пірувату та малату свідчать про порушення дихального ланцюга на початковій НАДФ-залежній ділянці і розбалансуванні реакції окисного фосфорилування і, як наслідок, порушення продукції АТФ. З'ясовано, що дефіцит або накопичення лактату в тканинах ГМ є чинником метаболічного ацидозу, як провідного чинника фармакологічно неконтрольованого набряку ГМ [1].

При ЧМТ має місце підсилення ПОЛ [1, 4, 20], яке розпочинається безпосередньо після травми та підтримується гіпоксією [9, 22], а накопичення та метаболічна активність вільних радикалів призводять до апоптозу клітин [20]. Метаболічний

максимум "перекисної атаки" при ЧМТ за термінами співпадає з ішемічним пошкодженням тканин мозку і реєструється на 3-5 добу, що підтверджено клінічно, морфологічно, біохімічно [1, 19]. Відомі дослідження, в яких продемонстровано взаємозв'язок між активацією ПОЛ та мітохондріальною дисфункцією [21, 23] у пацієнтів з ЧМТ та ПЛЧ [10].

Відомий спосіб діагностики реакцій окислювального гомеостазу за показниками окисної модифікації білків (ОМБ), нуклеїнових кислот (НК) та рівнями вмісту первинних і вторинних продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) мембран клітин [18]. Цей спосіб дозволяє диференціювати наявність однієї із реакцій окислювального гомеостазу: функціональної компенсації, дисбалансу чи метаболічної компенсації. Для його здійснення виконують біохімічне дослідження периферичної крові пацієнта, визначаючи стан ферментативного ланцюга (АОЗ) за вмістом супероксиддесмутази (СОД), глутатіонпероксидази (ГП), каталази (Кат) у еритроцитах та α -токоферолу ацетату у сироватці крові. Окрім того, визначають вміст продуктів ПОЛ: малонового діальдегіду (МД) та дієнових кон'югатів (ДК) і вміст NO-залежних метаболітів, а також вміст ОМБ у сироватці крові 2,4 - динітрофенілгідрозонів (ДНФ) та альдегідних і карбонільних продуктів ОМБ у спонтанних (сОМБ) та індукованих (іОМБ) біохімічних реакціях. Після чого, застосовуючи спеціальний табличний алгоритм, виконують діагностику реакцій окислювального гомеостазу. Недоліком цього способу є його громіздкість та ресурсозатратність, а також недоврахування типу мітохондріального енергодефіциту клітин, що знижує точність діагностики та подовжує терміни її виконання. Відомий також спосіб оцінки мітохондріальної біоенергетики шляхом визначення рівня вмісту загального карнітину (ЗК) сироватки крові ензиматичним методом. Спосіб базується на здатності вільного карнітину (ВК) ацилюватися при взаємодії з ацетил-КоА у присутності карнітил-ацетилтрансферази; коензим А, що утворюється в результаті реакції, взаємодіючи з 5,5'-дितिобис-2-тетробензойною кислотою, утворює забарвлений продукт, а кількість цього продукту пропорційно вмісту ВК; визначається спектрофотометрично при

$\lambda=412$ нм; результат перераховується в мкмоль/л сироватки крові [12]. Виходячи із наведеного, комплексний підхід до індивідуалізації лікування пацієнтів з ПЛЧ, повинен базуватися на урахуванні стану мітохондріальної біоенергетики та особливостей її метаболічного забезпечення, що може знижувати ризик формування ускладненого перебігу за рахунок антиоксидантно - протекторного забезпечення механізмів репаративного остеогенезу [2, 3].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано згідно з планом науково-дослідних робіт (НДР) Харківського національного медичного університету МОЗ України та є фрагментом НДР кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії "Патогенетичні механізми виникнення ускладненого перебігу пошкоджень лицьового черепа: діагностика та профілактика" (2010 - 2014 р.).

Мета дослідження полягала у вивченні характеру мітохондріально - залежних реакцій окислювального гомеостазу у пацієнтів з пошкодженням лицьового черепа та їх ролі у формуванні ускладненого перебігу травми.

Матеріали та методи досліджень

Дослідження проведено із залученням 77 пацієнтів, включаючи $n_1=49$ з УП ПЛЧ ($^1n_1=24$ - без супутньої ЧМТ та $^2n_1=25$ - поєднану з ЧМТ); контрольна група складала $n_2=29$ пацієнтів з неускладненим перебігом (НП) ПЛЧ. Пацієнтам усіх груп проведено комплексне лікування, відповідно до клінічних протоколів [11]. Дослідження виконані на етапах клінічного моніторингу (КМ) на момент первинної госпіталізації пацієнтів з ПЛЧ (I етап), через 3-5 діб (II етап) та на момент виписки зі стаціонару (III етап). Виконання задач дослідження передбачало вивчення клініко - метаболічних взаємозв'язків між ускладненим УП ПЛЧ, наявністю / відсутністю ЧМТ та особливостями мітохондріальної біоенергетики. Активність СДГ, ГДГ та анаеробних мітохондріальних ферментів α -ГФДГ та позамітохондріальної ЛДГ визначали у лімфоцитах периферичної крові, застосовуючи кількісний цитохімічний метод Пірса у модифікації Р.П. Нарцисова (1986) и Э.И. Обозной (1989) у реакції с нітрофіолетовим тетразолієм з наступною візуаліза-

цією та морфометрією [17]. Оцінку стану про- та антиоксидантного захисту виконано за показниками окислення фосфоліпідів, NO-залежних метаболітів, показниками стану ферментативного ланцюга АОЗ, іОМБ, сОМБ та НК і з урахуванням показників гліколізу, включаючи і окислення у циклі Кребса, а також за рівнем АДФ, АТФ, АМФ.

Розрахунок об'єму вибіркової сукупності пацієнтів в порівнюваних клінічних групах (мінімально необхідна кількість об'єктів дослідження) виконано за спеціальною формулою [6] визначення розміру об'єму вибіркової сукупності, що у відповідності з базовими теоретичними принципами медичної статистики [5] гарантує кількісно-якісну репрезентативність висновків. При виконанні дослідження застосовано клініко-статистичні та клініко-інформаційні методи: анамнестичний кількісний аналіз, експертна оцінка з подальшим кількісним аналізом результатів; клініко-статистичні, зокрема: варіаційна статистика [16], імовірнісний розподіл клінічних ознак з оцінкою достовірності одержаних результатів. При аналізі результатів дослідження використовувалися ліцензовані програмні продукти ("STATISTICA", "EXCEL" з додатковим набором програм [15]) на ПЕОМ, що дозволило забезпечити необхідну стандартизацію процесу та процедури клініко - статистичного аналізу.

Отримані результати та їхнє обговорення

Аналіз динаміки активності ферментів у пацієнтів з ускладненим перебігом ПЛЧ на без ЧМТ на I етапі КМ виявив помірне зниження активності мітохондріальних ферментів на тлі підвищення рівня ЛДГ та зниження рівня ЗК сироватки крові. На II етапі КМ відмічалось помірне зростання рівня мітохондріальних ферментів (СДГ, ГДГ, ГФДГ) з подальшим зниженням рівня ЛДГ, однак активність ГДГ и ГФДГ не сягала референтного рівня (група пацієнтів з НП ПЛЧ). На III етапі КМ характерним було зростання активності СДГ вище референтних рівнів на тлі повторного піку підвищення активності ЛДГ.

Ці прояви, на нашу думку, пов'язуються з формуванням реакції ферментативної компенсації, що характеризується зростанням активності як аеробних, так і анаеробних окислю-

вальних процесів з одночасним зменшенням активності β -окислення за рахунок меншого надходження загального карнитину та розвитку ацидозу.

Таблиця 1

Ферментативне забезпечення енергетичного гомеостазу клітин: активність мітохондріальних ферментів на етапах клінічного моніторингу пацієнтів з пошкодженнями лицевого черепа

Етапи клінічного моніторингу / показники	Клінічні групи пацієнтів з пошкодженням лицевого черепа			
	Ускладнений перебіг ($n_1=49$)		Неускладнений перебіг ($n_0=28$)	
	ПЛЧ ($n_1=24$)	ПЛЧ+ЧМТ ($n_1=25$)		
I етап	СДГ	11,3±0,20 ^b	7,0±0,15 ^{b,c}	12,6±0,24
	ЛДГ	16,8±0,18 ^b	8,5±0,10 ^{b,c}	13,5±0,30
	ГДГ	5,1±0,10 ^b	3,6±0,14 ^{b,c}	7,8±0,20
	ГФДГ	4,4±0,10 ^b	3,9±0,15 ^{b,c}	5,8±0,10
II етап	СДГ	14,5±0,14 ^{a,b}	9,5±0,16 ^{a,b,c}	13,3±0,20 ^a
	ЛДГ	14,8±0,13 ^{a,b}	8,8±0,10 ^{a,b,c}	13,0±0,10
	ГДГ	5,0±0,08 ^b	3,4±0,11 ^{b,c}	7,9±0,10
	ГФДГ	5,4±0,06 ^{a,b}	7,8±0,13 ^{a,b,c}	6,1±0,20
III етап	СДГ	16,4±0,26 ^a	11,4±0,12 ^{a,b,c}	15,8±0,20 ^a
	ЛДГ	18,6±0,30 ^{a,b}	14,5±0,14 ^{a,b,c}	12,4±0,30 ^a
	ГДГ	7,0±0,12 ^{a,b}	6,0±0,11 ^{a,b,c}	8,4±0,20 ^a
	ГФДГ	6,2±0,17 ^a	5,7±0,15 ^{a,b,c}	6,3±0,20 ^a

Примітка: а - $p < 0,05$ при порівнянні рівня вмісту фермента з попереднім етапом клінічного моніторингу для відповідного клінічного варіанту перебігу; б - $p < 0,05$ при порівнянні рівня вмісту фермента з неускладненим перебігом; с - $p < 0,05$ при порівнянні рівня вмісту фермента між групою 2n_1 та 1n_1 .

Особливості метаболічного забезпечення про-, антиоксидантного захисту при ПЛЧ: стан окислення фосфоліпідів та NO-залежних метаболітів при УП ПЛЧ характеризується різноспрямованими змінами вмісту метаболітів; достовірні зміни виявлені у вмісті тріенкетонів, особливо при УП ПЛЧ (становить $(0,332 \pm 0,006)$ мкмоль/л), тоді як при УП ПЛЧ за наявності ЧМТ - вміст тріенкетонів достовірно ($p < 0,05$) зменшується - до $(0,314 \pm 0,006)$ мкмоль/л. Слід зазначити, що інші метаболіти окислення фосфоліпідів характеризуються відносною стабільністю ($p > 0,05$). Значимі та достовірні ($p < 0,05$) зміни зареєстровані при аналізі стану ферментативного ланцюга АОЗ,

зокрема у групі пацієнтів з УП ПЛЧ на тлі ЧМТ (становить $(32,64 \pm 0,19)$ у.о./хв), у порівнянні з пацієнтами з УП без ЧМТ (відповідно $(31,48 \pm 0,41)$ у.о./хв). Кореляційний аналіз не виявив значимого взаємозв'язку ($r_{XY} < 0,3$) між наявністю УП та рівнем накопичення окислених фосфоліпідів і NO-залежних метаболітів, а також показниками ферментативного ланцюга АОЗ. Водночас, стандартизований профіль змін базових показників вмісту продуктів ПОЛ та NO-залежних метаболітів, а також ферментативного ланцюга АОЗ пацієнтів з ПЛЧ, залежно від наявності УП демонструє прогностичне значення співвідношення стандартизованих показників ГПР та тріенкетонів в механізмах формування УП ПЛЧ.

Спонтанна та індукована ОМБ та НК, які досліджена у взаємозв'язку з наявністю ускладненого перебігу ПЛЧ характеризувалась відносно стабільним рівнем вмісту альдегідних продуктів сОМБ: коливалася у межах $(81,89 \pm 82,15)$ у.о./мг білка, а при іОМБ - $(751,57 \pm 771,9)$ у.о./мг білка. Вміст карбонільних продуктів сОМБ також не залежав від наявності УП ПЛЧ та коливався у межах $(100,0 \pm 109,0)$ у.о./мг білка, тоді як їх вміст при іОМБ - достовірно ($p < 0,05$) менший у пацієнтів з УП ПЛЧ на тлі ЧМТ - $(685,2 \pm 8,74)$ у.о./мг білка, ніж у групі пацієнтів з НП ПЛЧ - $(711,1 \pm 9,55)$ у.о./мг білка.

Аналіз спонтанної та індукованої ОМБ не виявив залежності між наявністю УП ПЛЧ та ступенем окисної деструкції білкових фракцій: вміст фрагментарних білкових комплексів крупних, середніх та малих розмірів в спонтанних реакціях достовірно не відрізняється. Однак, рівень іОМБ достовірно ($p < 0,05$) залежав від наявності УП ПЛЧ: вміст фрагментарних білкових комплексів середнього розміру (при НП ПЛЧ - $0,225 \pm 0,004$ у.о.; при УП ПЛЧ - $0,245 \pm 0,009$ у.о.; при УП ПЛЧ поєднаного з ЧМТ - $0,250 \pm 0,007$ у.о.), що можна розглядати у якості одного із значимих прогностичних індикаторів формування УП ПЛЧ, незалежно від наявності ЧМТ. Вміст окисно модифікованих НК в середньому становить $(0,539-0,548)$ нмоль/л та не залежав від наявності УП ПЛЧ, що може бути свідченням їх більш швидкого, первинного окислення до початку ОМБ.

Стан біоенергетичних процесів у пацієнтів при ускладненому та неускладненому перебігу пошкодження лицьового черепа

Індикатори стану біоенергетики пацієнтів з ПЛЧ		Клінічні групи		
		Неускл. перебіг $n_0=28$	ПЛЧ $n_1=24$	ПЛЧ +ЧМТ $n_2=25$
Окисний анаеробний гліколіз	лактат, мкмоль/г (Нб)	5,390 $\pm 0,007^b$	5,424 $\pm 0,009^a$	5,410 $\pm 0,009$
	піруват, мкмоль/г (Нб)	0,121 $\pm 0,001$	0,123 $\pm 0,002$	0,120 $\pm 0,001$
Активність окислення у циклі Кребса	малат, мкмоль/г (Нб)	0,230 $\pm 0,003^b$	0,224 $\pm 0,002$	0,222 $\pm 0,002^a$
Показники біоенергетики (за рівнем аденілових нуклеотидів)	АТФ, мкмоль/г (Нб)	1,197 $\pm 0,002$	1,200 $\pm 0,001$	1,198 $\pm 0,002$
	АДФ, мкмоль/г (Нб)	0,335 $\pm 0,004^b$	0,347 $\pm 0,004^a$	0,337 $\pm 0,004$
	АМФ, мкмоль/г (Нб)	0,209 $\pm 0,002$	0,207 $\pm 0,002$	0,208 $\pm 0,002$

Примітки: а - відмінність у показниках у порівнянні з попередньою групою при $p < 0,05$; б - відмінність у показниках у порівнянні з наступними групами при $p < 0,05$.

Аналіз біоенергетики, який виконано за показниками вмісту аденілових нуклеотидів в еритроцитах периферичної венозної крові пацієнтів з ПЛЧ виявив окремі закономірності. Зокрема, достовірне ($p < 0,05$) зростання вмісту АДФ, як в групі пацієнтів з НП; так і в групі пацієнтів з УП (з $0,335 \pm 0,004$ мкмоль/г (Нб) до $0,347 \pm 0,004$ мкмоль/г) це відбувається на тлі стабільних показників вмісту інших аденілових нуклеотидів (АТФ та АМФ), що може свідчити про компенсаторний характер перебудови біоенергетичних процесів у всіх пацієнтів з ПЛЧ. Водночас, достовірні ($p < 0,05$) біоенергетичні зміни, як показав аналіз, відбуваються на тлі формування порушень анаеробного гліколізу (лактат: при НП ПЛЧ - $5,390 \pm 0,007$ мкмоль/г (Нб), при УП ПЛЧ - $5,424 \pm 0,009$ мкмоль/г (Нб) та достовірного ($p < 0,05$) зменшення активності окислення у циклі Кребса (за показником вмісту малату, відповідно - з $0,230 \pm 0,003$ мкмоль/г (Нб) до $0,222 \pm 0,002$ мкмоль/г (Нб)).

Отже, упродовж розвитку УП ПЛЧ виявлені достовірні зміни стану біоенергетики, аеробного гліколізу та активності окис-

лення у циклі Кребса, які в узагальненому вигляді можна охарактеризувати як зниження енергетичного потенціалу з пошкодженням окремих (зростання АДФ) ланок енергетичного метаболізму за рахунок гальмування аеробних механізмів окислення, а індикаторами формування УП є компенсаторне підвищення вмісту АДФ та стабільне зниження вмісту малату.

Для діагностики мітохондріально - залежних реакцій окислювального гомеостазу у пацієнтів з ПЛЧ опрацьовано новий спосіб, який може застосовуватися а технологіях КМ, зокрема в клініці хірургічної стоматології та щелепно - лицьової хірургії для індивідуалізації комплексного лікування пацієнтів з метою профілактики УП ПЛЧ [13]. В основу корисної моделі покладено задачу зменшення ресурсозатратності та підвищення точності діагностики реакцій окислювального гомеостазу у пацієнтів з ПЛЧ шляхом урахування цитохімічної активності індикативних мітохондріальних ферментів лейкоцитах та біохімічних маркерів енергодефіцитності окислювального гомеостазу. Ця задача вирішується тим, що у лімфоцитах периферичної крові пацієнтів визначають вміст ЛДГ та рівень ЗК у сироватці крові до початку лікування та повторно через 2-3 доби, і коли показник гістохімічної активності ЛДГ лімфоцитів перевищує, а ЗК - менший за попередній, роблять висновок про мітохондріально - енергодефіцитний варіант реакції окислювального гомеостазу у пацієнта з ПЛЧ, і навпаки. Зменшення ресурсозатратності та підвищення точності діагностики мітохондріально-залежних реакцій окислювального гомеостазу при ПЛЧ досягають тим, що для процедури діагностики застосовують найбільш інформативні показники, що дозволяє у більш короткі терміни визначати енергодефіцитні варіанти реакцій окислювального гомеостазу та, відповідним чином, індивідуалізувати лікувальну тактику щодо профілактики УП ПЛЧ.

Приклад, який ілюструє спосіб. Пацієнт Юрій К., 37 років, звернувся 26.05.2010 р. в зв'язку з травмою лицевого черепа, зокрема наявності травматичного перелому нижньої щелепи в ділянці суглобового відростка нижньої щелепи справа та ментального отвору зліва, що отриманий напередодні. З метою

діагностики мітохондріально-залежних реакцій окислювального гомеостазу, пацієнту виконано біохімічне дослідження щодо визначення рівня вмісту ЗК у сироватці крові (становить 36,5 мкмоль/л) та гістохімічне дослідження вмісту ЛДГ у лейкоцитах (становить 8,4 гр/кл). Після надання медичної допомоги (хірургічне втручання по репозиції кісток черепа та комплексного лікування згідно до клінічного протоколу), 30.05.2010 р. повторно виконано біохімічне дослідження щодо визначення рівня вмісту ЗК у сироватці крові (становить 22,8 мкмоль/л) та гістохімічне дослідження вмісту ЛДГ у лейкоцитах (становить 12,3 гр/кл). Оскільки на етапах лікування пацієнта рівень вмісту ЗК зменшився (з 36,5 до 22,8 мкмоль/л), а вміст ЛДГ у лейкоцитах зріс (з 8,4 до 12,3 гр./кл) то, згідно з корисною моделлю, можна зробити висновок про наявність у пацієнта з ПЛЧ мітохондріально - енергодефіцитного варіанту реакції окислювального гомеостазу, що сформувалась впродовж перших трьох діб з моменту травми.

Висновки

1. Аналіз залежностей між стандартизованими цитохімічними показниками активності ферментів, які характеризують стан мітохондріального енергообміну на етапах КМ пацієнтів з ускладненим перебігом ПЛЧ, виявив зростання активності СДГ, ГДГ, ГФДГ на усіх етапах КМ на тлі зниження активності ЛДГ та відносно стабільного рівня метаболічних та кислотно - лужних показників, що пояснюється формуванням у таких пацієнтів реакції функціональної компенсації ферментативно-метаболічного ланцюга мітохондріального енергообміну за рахунок зростання активності аеробних процесів. Відзначимо, що підвищення активності СДГ, ГДГ, α -ГФДГ при одночасному переважанні показників активності СДГ над ЛДГ на III етапі клінічного моніторингу - маркер неускладненого перебігу ПЛЧ.

2. На етапах КМ у цій клінічній групі, мали місце односпрямовані зміни активності аеробних ферментів, що проявлялись помірним зростанням активності СДГ та ГДГ, однак це зростання не сягало рівня, характерного для неускладненого перебігу ПЛЧ. На III етапі КМ виявлено характерне підвищення

активності ЛДГ на тлі повторного зниження активності ГФДГ, зменшеного рівня аеробних ферментів, ЗК сироватки крові та помірного підвищення вмісту лактата.

3. Аналіз залежностей між наявністю УП та метаболічними показниками, що характеризують стан ПОЛ виявив відносно зменшення рівня тріенкетонів та підвищення активності ГПР, що пояснюється формуванням компенсаторної реакції системи АОЗ в групі пацієнтів з ускладненим перебігом ПЛЧ на тлі ЧМТ.

4. Ускладнений перебіг ПЛЧ сполучений з ЧМТ характеризується накопиченням продуктів ОМБ, насамперед за рахунок альдегідних продуктів та деструкції білка до фрагментів середнього розміру (як прояву нефізіологічного апоптозу клітин та деструкції клітинного матриксу). На нашу думку, це пояснюється формуванням реакції ферментативно-метаболічного та кислотно-лужного дисбалансу, яка характеризується зниженням активності аеробних та анаеробних процесів з одночасним пригніченням мітохондріальної біоенергетики за рахунок зниження рівня карнітину та порушенням перфузії тканин.

5. З метою визначення потреби у профілактиці ускладненого перебігу опрацьовано спосіб діагностики мітохондріально - енергодефіцитних реакцій окислювального гомеостазу у пацієнтів з ПЛЧ (антиоксидантній протекції репаративного остеогенезу за рахунок попередження метаболічних порушень).

6. Перспективи подальших досліджень пов'язані з оцінкою ефективності профілактики ускладненого перебігу ПЛЧ на етапах клінічного моніторингу за умов індивідуалізації комплексного лікування.

Література

1. Воскресенская О.Н. Гемостаз и перекисное окисление липидов при терапии острого периода сотрясения мозга / О.Н. Воскресенская, В.В. Щуковский, Г.В. Коршунов // Клиническая лабораторная диагностика - 2005. - № 1. - С.33-35.

2. Григоров С.Н. Повреждения лицевого черепа: анализ конституционально - биологических факторов, структу-

ры травм и факторов осложнённого течения / С.Н. Григоров // Вісник проблем біології і медицини. - 2010. - № 3. - С.55-62.

3. Григоров С.Н. Повреждения лицевого черепа: сосудисто - рефлекторные реакции и механизмы осложнённого течения / С.Н. Григоров // Вісник проблем біології і медицини. - 2010. - № 4. - С. 67-73.

4. Григорова И.А. Церебролизин в лечении больных молодого возраста с черепно-мозговой и кранио-фациальной травмой / И.А. Григорова, Н.А. Некрасова, С.Н. Григоров // Міжнародний неврологічний журнал. - 2006. - № 6. - С.45-49.

5. Дубикайтис Т.А. Случайные и систематические ошибки в исследованиях / Т.А. Дубикайтис // Российский семейный врач. - 2003. - № 2. - С. 32-37.

6. Епідеміологічні методи вивчення неінфекційних захворювань / Лехан В.М., Вороненко Ю.В., Максименко О.П. - Донецк: АРТ-ПРЕС, 2004.-184 с.

7. Иванов Д.Е. Активность трансфераз в ликворе больных с черепно - мозговой травмой / Д.Е. Иванов, Д.М. Пучиньян, В.Г. Нинель // Клиническая лабораторная диагностика. - 1999. - № 6. - С. 43.

8. Иванов Д.Е. Особенности изменений оксидоредуктаз, содержания малонового диальдегида и молекул средней массы в крови больных с черепно-мозговой травмой различной степени тяжести / Д.Е. Иванов, Д.М. Пучиньян, В.Г. Нинель, Н.А. Добдина, Л.С. Невенчанная, В.И. Рубин // Клиническая лабораторная диагностика. - 2001. - № 5. - С.40-41.

9. Иванюшко Е.В. Особенности клинико-биохимических нарушений при изолированной и сочетанной черепно-мозговой травме / Е.В. Иванюшко // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2008. - № 2. - С. 39-46.

10. Кармен Н. Б. Состояние мембран эритроцитов (как модели клетки) при тяжелой черепно-лицевой травме: возможности коррекции / Н. Б. Кармен, Н. П. Милюткина, А. М. Закаров // Стоматология. - 2007. - Т. 86, № 5. - С. 15-19.

11. Клінічні протоколи надання спеціалізованої медичної допомоги: щелепно - лицьова хірургія та хірургічна стоматологія : методичні рекомендації МОЗ України. - Київ, 2008. - С.16-27.

12. Коган В.С. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов / В.С. Коган, О.Н. Орлов, Л.Л. Прилипко. - М.: Медицина, 1986. - 287 с.

13. Пат. 57175 U, Україна, МПК (2006) А61В 8/06 (2011.01) Спосіб діагностики мітохондріально-залежних реакцій окислювального гомеостазу при пошкодженнях лицьового черепа / Григоров С.М. (UA). - Заявл. 05.08.2010; заявка № u201009772; Опубл. 10.02.2011. - Бюл., 2011.-№3.

14. Педаченко Е.Г. Свободно-радикальные и нейроиммунные процессы при первичной и повторной черепно-мозговой травме / Е.Г. Педаченко, Д.А. Суткова, А.Н. Лисянский // Вопросы нейрохирургии. - 1998. - Вып. 4. - С. 24-27.

15. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных (применение пакета прикладных программ STATISTICA). - Москва: МедиаСфера, 2003. - 312 с.

16. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я : підручник / заг. ред. В.М. Москаленко, Ю.В. Вороненко. - Тернопіль, 2002. - С. 50-75.

17. Чевари С. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение / С. Чевари, Т. Андеял, Я. Штрэнгер // Лабораторное дело. - 1991. - № 10. - С.9-13.

18. Шкляр С.П. Діагностика адаптаційних реакцій системи антиоксидантного захисту : методичні рекомендації МОЗ України / С.П. Шкляр, Т.В. Фролова, Л.В. Черкащина. - Київ, 2007. - 20 с.

19. Chen J. The responses of H122 cells to oxidative stress induced by buthionine sulfoximine / J. Chen, A.S. Howard, A. Yin // BMC Neurosci. - 2005. - V. 6. - P.10.

20. Gilgun-Sherki Y. Antioxidant Therapy in Acute Central Nervous System Injury: Current State / Y. Gilgun-Sherki, Z. Rosenbaum, E. Melamed // Pharmacol. Rev. - 2002. - V.54. - P.271-284.

21. Hicdonmez T. *Neuroprotective effects of N-acetylcysteine on experimental closedhead trauma in rats* / T. Hicdonmez, M. Kanter, M. Tiryaki // *Neurochemical Research*. - 2006. - V.31, №4. - P.473-481.

22. Nayak C. D. *Erythrocyte indicators of oxidative changes in patients with graded traumatic head injury* / C.D. Nayak, D.M. Nayak, A. Raja, A. Rao // *Neurology (India)*. - 2008. - V. 56. - P. 31-35.

23. Yi J.-H. *Hazell Early transient increase in complex in I and complexin II in the cerebral cortex following traumatic brain injury is attenuated by N-acetylcysteine* / J.-H. Yi, R. Hoover, T.K. McIntosh, A.S. Ha // *J. Neurotrauma*. - 2006. - V.23, №1. - P.86-96.

Резюме

Григоров С.М. *Діагностика реакцій мітохондріально - енергетичного гомеостазу та їх метаболічне забезпечення при різних варіантах перебігу пошкодження лицьового черепа.*

У 77 пацієнтів з пошкодженнями лицьового черепа досліджено цитохімічні показники активності ферментів, які характеризують стан мітохондріального енергообміну та метаболічні показники, що характеризують стан антиоксидантного захисту. У 49 пацієнтів з ускладненим перебігом травми, включаючи 25 випадків з поєднаною черепно - мозковою травмою, виявлено варіанти ферментативно-метаболічного і кислотно-лужного дисбалансу зі зниженням активності аеробних та анаеробних процесів та пригніченням мітохондріальної біоенергетики за рахунок зниження активності карнітину. З метою визначення потреби у профілактиці ускладненого перебігу опрацьовано спосіб діагностики мітохондріально - енергодефіцитних реакцій окислювального гомеостазу у пацієнтів з пошкодженнями лицьового черепа для диференційованої антиоксидантної протекції репаративного остеогенезу.

Ключові слова: пошкодження лицьового черепа, ускладнений перебіг, профілактика, лікування, мітохондріально - енергетичний гомеостаз.

Резюме

Григоров С.Н. *Діагностика реакцій мітохондріально - енергетичного гомеостазу і їх метаболічне забезпечення при різних варіантах течення пошкодженого лицьового черепа.*

У 77 пацієнтів з пошкодженнями лицьового черепа досліджено цитохімічні показники активності ферментів, характеризують стан мітохондріального енергообміну, а також метаболічні показники, характеризують стан системи антиоксидантної за-

щити. У 49 пацієнтів з ускладненим теченням, включаючи 25 випадків супутньої черепно-мозгової травми, виявлені варіанти ферментативно-метаболічного і кислотно-щелочного дисбалансу зі зниженням активності аеробних і анаеробних процесів і угнетенням мітохондріальної біоенергетики за рахунок активності карнітину. З метою визначення потреби в профілактиці ускладненого течення розроблено спосіб діагностики мітохондріально - енергодефіцитних реакцій окислювального гомеостазу у пацієнтів з пошкодженнями лицьового черепа для диференційованої антиоксидантної протекції репаративного остеогенезу.

Ключові слова: пошкодження лицьового черепа, ускладнене течення, профілактика, лікування, мітохондріально - енергетичний гомеостаз.

Summary

Grygorov S.M. *Diagnostics of reactions of mitochondrial energy homeostasis and their metabolic support at various courses of injuries of facial cranium.*

Cytochemical indexes of enzymes' activity, which characterize the state of mitochondrial energy metabolism, and metabolic indexes, which characterize the state of antioxidant protection system, were studied in 77 patients with injuries of facial cranium. Variants of enzymatic-metabolic and acid-base imbalance with decrease of activity of aerobic and anaerobic processes and depression of mitochondrial bioenergetics for account of carnitine activity were revealed in 49 patients with complicated course, including 25 cases of concomitant craniofacial injury. In order to estimate the necessity of prophylaxis of complicated course, developed was the method of diagnostics of mitochondrial- energydeficient reactions of oxidative homeostasis in patients with injuries of facial cranium for differentiated antioxidant protection of reparative osteogenesis.

Key words: injuries of facial cranium, complicated course, prophylaxis, treatment, mitochondrial energy homeostasis.

Рецензент: д.мед.н., проф. І.І.Гаврилов