

А.О. Кушта *,
С.М. Шувалов

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ВПЛИВУ ДОДАТКОВОГО ХАРЧУВАННЯ ТА ГЛУТАРГІНУ НА РЕГЕНЕРАТИВНІ ВЛАСТИВОСТІ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
вул. М.І. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya
Pirogova str., 56, Vinnytsya, 21018, Ukraine
*e-mail: dr_anna9@ukr.net

Цитування: *Медичні перспективи*. 2023. Т. 28, № 1. С. 13-21

Cited: *Medicni perspektivi*. 2023;28(1):13-21

Ключові слова: рани, регенерація, глутаргін, додаткове харчування, експеримент, часткова харчова депривація
Key words: wounds, regeneration, glutargine, supplementary nutrition, experiment, partial food deprivation

Реферат. Експериментальна оцінка впливу додаткового харчування та глутаргіну на регенеративні властивості. Кушта А.А., Шувалов С.М. Проблема аліментарної дистрофії, що розвивається з різних причин, є актуальною проблемою, особливо в пацієнтів з пухлинами голови та шиї. Після видалення пухлин у пацієнтів є великі післяопераційні дефекти, що заважають повноцінно харчуватися. Тому для забезпечення організму необхідними нутрієнтами особливою значення набуває ентеральне харчування. Крім того, успішне загоєння ран потребує адекватного кровопостачання та достатнього рівня поживних речовин, що залежить від загального стану організму та харчування пацієнта. Однак ступінь репаративних процесів корелює не лише з кількістю анаболічних субстратів, а також з правильним функціонуванням печінки. Метою нашого дослідження було вивчення впливу препарату для ентерального харчування та глутаргіну на репаративні властивості ран щурів на тлі часткової харчової депривації. Дослідження проведено на 60 статевозрілих щурах-самцях, масою 280 ± 20 г лінії «Вістар», із середнім віком 15 тижнів. Перед початком експериментального дослідження регенеративних властивостей тварини перебували на частковій харчовій депривації. На 10 добу наносили рану діаметром 2,0 см. Далі щурів розподілили на 4 групи: 1 група (контроль), які отримували харчування відповідно до фізіологічних потреб; 2 група (харчова депривація (ПД)); 3 група (ПД+ентеральне харчування); 4 група (ПД+ентеральне харчування+глутаргін). На тлі аліментарної дистрофії (20% втрати ваги) у першу добу відзначається значне розходження країв рани внаслідок втрати її еластичності. Процеси контракції ран до 14-15 діб у всіх групах, що спостерігалися, були досить активними незалежно від факторів недостатності харчування зерновими сумішами або додаткового лікувального харчування «Рептамен» або в поєднанні його з глутаргіном. Так, площа ран кожні три доби зменшувалася в середньому на 30-40 мм². Лише на 15-17 добу різниця у швидкості контракції ран стає видимою та статистично значущою. Так, на 15 добу найбільшого розміру були рани в другій групі на тлі часткової харчової депривації ($p < 0,05$), у той же час у першій (контроль) та в четвертій групах середні показники площі були практично рівні ($p > 0,05$). Найменша ($p < 0,05$) площа ран спостерігалася в першій групі (контроль) на 15 добу. На 17 добу спостерігається загоєння ран у четвертій групі (ПД+ентеральне харчування+глутаргін), незважаючи на розширення ран на першу добу. Виражений лікувальний ефект, що коригує аліментарну дистрофію, був отриманий при застосуванні ентерального харчування (Рептамен) і глутаргіну в дозі 50 мг/кг, де рани загоїлися одночасно з аналогічними в першій (контрольній) групі, тобто у тварин зі звичайним раціоном харчування, що свідчить про високу ефективність запропонованої методики корекції аліментарної дистрофії. Застосування тільки ентерального харчування (Рептамен) також було ефективним, про що свідчить невеликий розмір практично епітелізованих ран на 17 добу.

Abstract. Experimental evaluation of the effect of supplementary nutrition and glutargine on regenerative properties. Kushta A.A., Shuvalov S.M. The problem of alimentary dystrophy, which develops due to various reasons, is an urgent problem, especially in patients with tumors of the head and neck. After removal of tumors, patients have large postoperative defects that interfere with proper nutrition. Therefore, to provide the body with the necessary nutrients, enteral nutrition is especially important. In addition, successful wound healing requires adequate blood supply and sufficient levels of nutrients, which depends on the general condition of the body and the patient's diet. However, the degree of reparative processes correlates not only with the number of substrates of anabolism, but also with the proper functioning of the liver. The aim of our study was to investigate the effect of the drug for enteral nutrition and glutargine on the reparative properties of rats' wounds on the background of partial food deprivation. The study was performed on 60 adult male rats weighing 280 ± 20 grams of the Wistar line, with a mean age of 15 weeks. Prior to the experimental

study the regenerative properties of the animals were on partial food deprivation. On the 10th day, a wound with a diameter of 2.0 cm was inflicted. Then the rats were divided into 4 groups: 1 group (control) received food according to physiological needs; Group 2 (food deprivation (FD)); Group 3 (FD+enteral nutrition); Group 4 (FD+enteral nutrition +glutargin). Against the background of alimentary dystrophy (20% weight loss) on the first day there was a significant difference in the edges of the wound due to loss of its elasticity. Wound contraction processes up to 14-15 days in all observation groups were quite active, regardless of the factors of malnutrition with cereals or additional therapeutic diet "Peptamen" or in combination with glutargin. Thus, every three days the area of wounds decreased by 30-40 mm² on an average. Only on the 15th-17th day the difference in the rate of wound contraction becomes visible and statistically significant. Thus, on the 15th day the largest wounds were in the second group on the background of partial food deprivation ($p < 0.05$), at the same time in the first (control) and in the fourth groups the average area was almost equal ($p > 0.05$). The smallest ($p < 0.05$) area of wounds was observed in the first group (control) on the 15th day. On the 17th day wound healing was observed in the fourth group (FD+enteral nutrition+glutargin), despite the expansion of wounds on the first day. A pronounced therapeutic effect correcting alimentary dystrophy was obtained with enteral nutrition (Peptamen) and glutargin at a dose of 50 mg/kg, where the wounds healed simultaneously with those in the first (control) group, ie in animals with a normal diet, indicating a high effectiveness of the proposed method of correction of alimentary dystrophy. Enteral nutrition alone (Peptamen) was also effective, as evidenced by the small size of virtually epithelialized wounds on the 17th day.

Проблема аліментарної дистрофії має особливе значення при лікуванні хворих з онкологічною патологією. При аліментарній дистрофії відмічається зниження енергетичного та регенераторного потенціалу, що призводить до пошкодження всіх систем організму [1]. Патологічні ефекти харчової депривації залежать від її тривалості та раціону харчування [3, 5]. Такі стани можна спостерігати, коли людина перебуває на дієті, при анорексії та раковій кахексії, які в подальшому потребують відновлення ваги та загального стану організму із застосуванням додаткового харчування. Особливо яскраво явища аліментарної дистрофії в клініці проявляються в пацієнтів з пухлинами голови та шиї (Mochamat, 2017). У таких пацієнтів прийом їжі викликає значні труднощі через наявність пухлини в порожнині рота та ротоглотки й набуває особливого значення в післяопераційному періоді внаслідок об'ємних післяопераційних дефектів, які викликають труднощі в прийомі їжі [2]. Саме тому раціон харчування після операції має бути максимально різноманітним та сбалансованим, містити достатню кількість корисних речовин, необхідних для швидкого одужання [8, 11].

Крім того, успішне загоєння ран потребує адекватного кровопостачання та достатнього рівня поживних речовин, що залежить від загального стану організму та харчування пацієнта, взаємне погіршення яких спостерігається в онкохворих пацієнтів. Тож для забезпечення організму необхідними нутрієнтами використовують ентеральне харчування (Lisnoy, 2018). Значення нутритивної підтримки зумовлено необхідністю забезпечення синтезу білка, корекції та профілактики дисбалансу амінокислотного складу плазми, попередження дефіциту вітамінів та мікроелементів і в результаті – забезпечення нормальної регенерації післяопераційних ран [9,

10, 13]. Проте ступінь репаративних процесів корелює не лише з кількістю субстратів анаболізму, а також з правильним функціонуванням печінки, адже печінка посідає центральне місце в регуляції метаболізму. В онкохворих, у зв'язку з інтенсивністю обмінних процесів і високою потребою в харчових речовинах та енергії, порушення метаболізму розвивається швидко. Вивченню регенераторних властивостей присвячена певна низка експериментальних робіт, але відсутні роботи, у яких досліджується це питання на тлі аліментарної дистрофії, яка притаманна хворим. Тому додаткове використання ентерального харчування та гепатопротекторів є доцільним напрямком для синергічного забезпечення процесів регенерації.

Мета роботи – дослідження впливу препарату для ентерального харчування та глутаргіну на репаративні властивості ран щурів на фоні часткової харчової депривації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проведено в науково-дослідній лабораторії з доклінічного вивчення лікарських засобів Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Робота виконана на 60 статевозрілих щурах-самцях, масою 280 ± 20 грамів лінії «Вістар», із середнім віком 15 тижнів, отриманих з віварію ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України". Тварини були розподілені на 4 групи по 15 особин у кожній. Перед початком експериментального дослідження регенеративних властивостей тварини перебували на частковій харчовій депривації. Утримання, годування, догляд за тваринами та виведення тварин з досліду здійснювали за принципами, викладеними в Законі України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 1759-VI від 15.12.2009 р.), з

урахуванням правил Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 18 березня 1986 р., ETS № 123) та відповідно до Закону України «Про затвердження та порядок проведення дослідів на тваринах» № 249 від 03.01.2012 р. та вимог «Директиви 2010/63/ЄС Європейського парламенту та Ради від 22 вересня 2010 р. про захист тварин, що використовуються в наукових цілях». Дослідження схвалено локальним комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, протокол № 3 від 25.03.2021. Дослідження схвалено комітетом з біоетики Вінницького Національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, протокол № 3 від 25.03.2021.

Харчова депривація відтворювалась за запатентованою власною методикою (патент України

№ 147539 від 19.05.2021), яка полягає у створенні умов часткового аліментарного голодування зі зменшенням раціону на 3/4 (тобто на 70%) протягом усього експерименту, зі збереженням збалансованості по основним нутрієнтам (білкам, жирам та вуглеводам) та вітамінам, мінералам [12]. З метою контролю голодування та запобігання щурами копрофагії покладено на дно спеціальна решітка. Щурам дослідної групи індивідуально зважували по 15,0 грамів харчової зернової суміші й видавали один раз на добу, з нелімітованим доступом до води та 12-годинним режимом світла/темряви. У таких умовах було виключене потрапляння підстилки (тирси) та випорожнень до харчового раціону щурів (рис. 1). Щури контрольної групи отримували добову норму їжі – 50 грамів.



Рис. 1. Індивідуальні бокси для тварин (вигляд зверху)

Термін перебування щурів у таких клітках становив 10 діб, протягом цього часу щури втрачали від 18,5 до 23,7% маси тіла.

Щурів розподілили на 4 групи: 1-ша група контрольних тварин, які отримували харчування згідно з фізіологічними потребами; 2-га група, якій моделювали аліментарну харчову дистрофію; 3-я група – щури, яким після моделювання дистрофії протягом 10 діб проводили компенсаторне ентеральне харчування спеціальною харчовою сумішшю «Pertamen»; 4-та група після

харчової депривації отримувала, окрім ентерального харчування, ще й препарат «Глутаргін» у дозі 50 мг/кг.

Суміш для ентерального харчування «Pertamen» Nestle – це повноцінна збалансована ізокалорійна суміш (1 ккал/мл) на основі пептидів. Дозування цієї суміші для людини представлено в таблиці 1. Глутаргін – препарат, що є сумішшю аргініну та глутамінової кислоти. Глутаргін знижує нейротоксичну дію аміаку на ЦНС, а

також чинить гепатопротекторну та антиоксидантну дії [4].

Розрахунок дози суміші для щурів проводився таким чином: до уваги бралась належна маса тіла тварини, а не фактична, тому 3,6 (що відповідало

16,36 ккал) грама суміші розводили достатньою кількістю очищеної води та вводили внутрішньошлунково. Перерахунок дози виконувався за методом Риболовлева Ю.Р. [6] та згідно з рекомендованою схемою виробником препарату.

Таблиця 1

Рекомендоване дозування суміші Reptamen® для людини

Загальний об'єм		Reptamen®	Вода
250 мл	250 ккал*	55 г	210 мл
	375 ккал*	83 г	195 мл
500 мл	900 ккал*	110 г	425 мл
	750 ккал*	165 г	390 мл
1000 мл	1000 ккал*	220 г	850 мл
	1500 ккал*	330 г	780 мл

Для оцінки регенеративної активності в контролі та в умовах харчової депривації, а також за умов ентерального харчування та в комбінації з глутаргіном, на 10 добу голодування проводили моделювання ранового дефекту на шкірі щурів (М.І. Кузін та співавт., 1983). Для цього щурів наркотизували розчином кетаміну (50 мг/мл), з

розрахунку 0,2 мл/100 г маси щура. У поперековій ділянці спини щура проводили вистригання шерсті та обробку операційного поля 10% розчином декасану. У подальшому проводили маркування зони нанесення рани маркером з визначеним діаметром 15 мм, тобто площа рани становила $7,5^2 \pi = S$ (рис. 2).

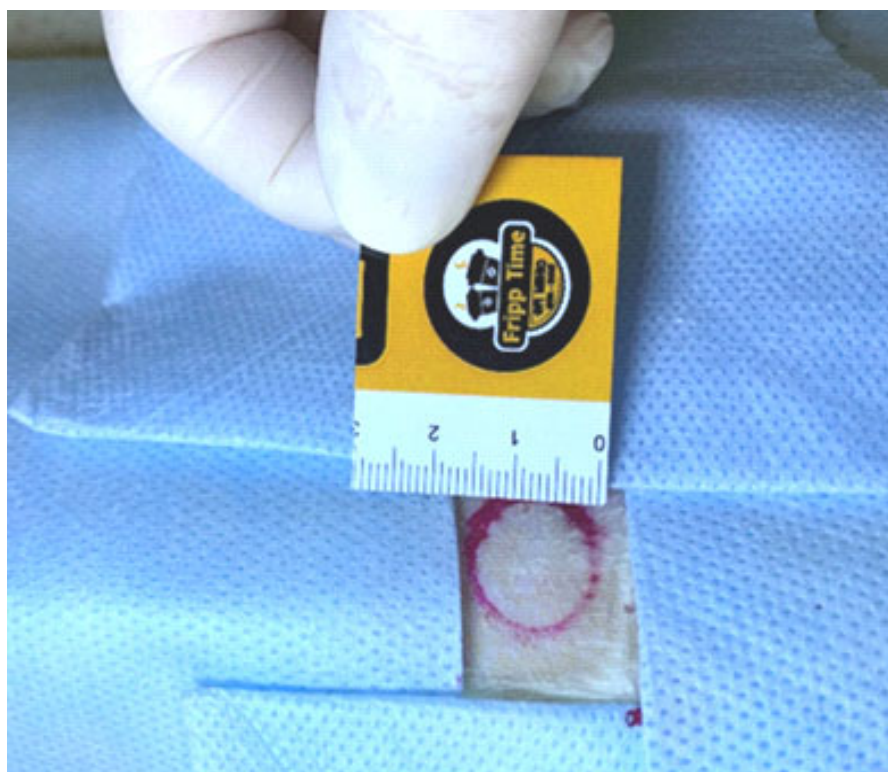


Рис. 2. Маркування місця нанесення рани

Завдяки тракції шкіри на спині рана збільшувалась приблизно на 0,5-0,8 см. Радіус кола досягав 7,6-8,0 мм², а площа рани становила від

181,36 мм² до 200,96 мм² (рис. 3). У подальшому виявлені розбіжності в розмірах контракції рани також впливали на кінцевий результат загоювання.

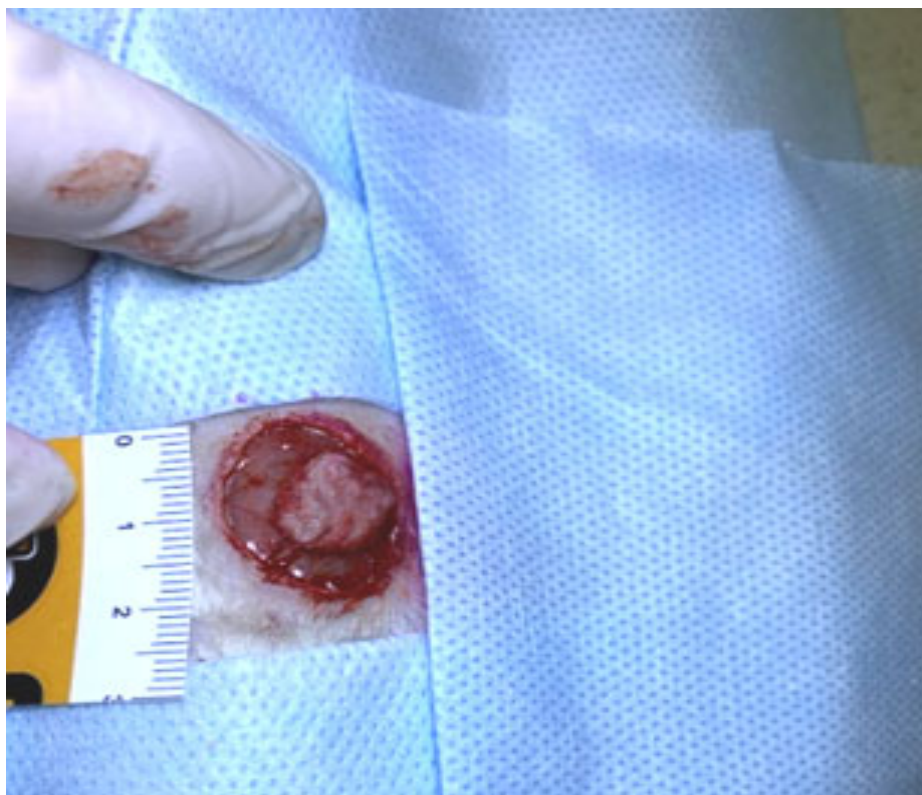


Рис. 3. Вигляд рани після тракції країв та збільшення площі

Наприкінці операції місце видалення шматка шкіри виглядало як дефект округлої форми діаметром до 200 мм². Слід також відмітити, що найбільша контракція рани спостерігалась у тварин 2 групи, які перебували постійно на частковій харчовій депривації. Після оперативного втручання рану очищали від залишків тканин, крові та залишали відкритою. Усі щури з чотирьох груп були прооперовані одночасно.

З наступної доби проводилась оцінка загального стану тварин, динаміки маси тіла, а також оцінювали швидкість контракції ран.

Оцінку регенеративної активності проводили протягом 21 доби, 1 раз на три дні, тобто на 3, 7, 9, 12, 15, 17 та 21 добу. Для цього тварин фіксували та проводили фотографування на камеру з роздільною здатністю 12 мегапікселів для подальшої обробки спеціальною комп'ютерною програмою для визначення площі (S) Universal desktop ruler, version 11. (UDR v.11).

Методика вимірювання площі ранового процесу: на екрані відкривалась фотографія з використанням стандартної програми для обробки jpeg файлів, потім відкривалась програма

UDR v.11 та за допомогою стилуса на графічному планшеті обережно обводили краї рани поверх фотографії. Перед обведенням рани проводилось калібрування масштабу за допомогою лінійки, яка була сфотографована на кожній фотографії поруч з раною (рис. 4А, 4Б). Принцип підрахунку площі рани полягає у створенні віртуальної сітки, яка надалі зафарбовується червоним кольором та автоматично підраховує площу в середині обведеної зони.

Отримані результати зіставляли через кожні 3 доби протягом 21 дня дослідження та оцінювали зменшення площі рани для визначення швидкості контракції.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою математичного статистичного методу на ПК за допомогою програмного забезпечення Excel з пакетів Microsoft Office 2003, STATISTICA 5.5 (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA) за критерієм Стьюдента. Відмінності між групами вважали статистично значущими при $p < 0,05$ [7].

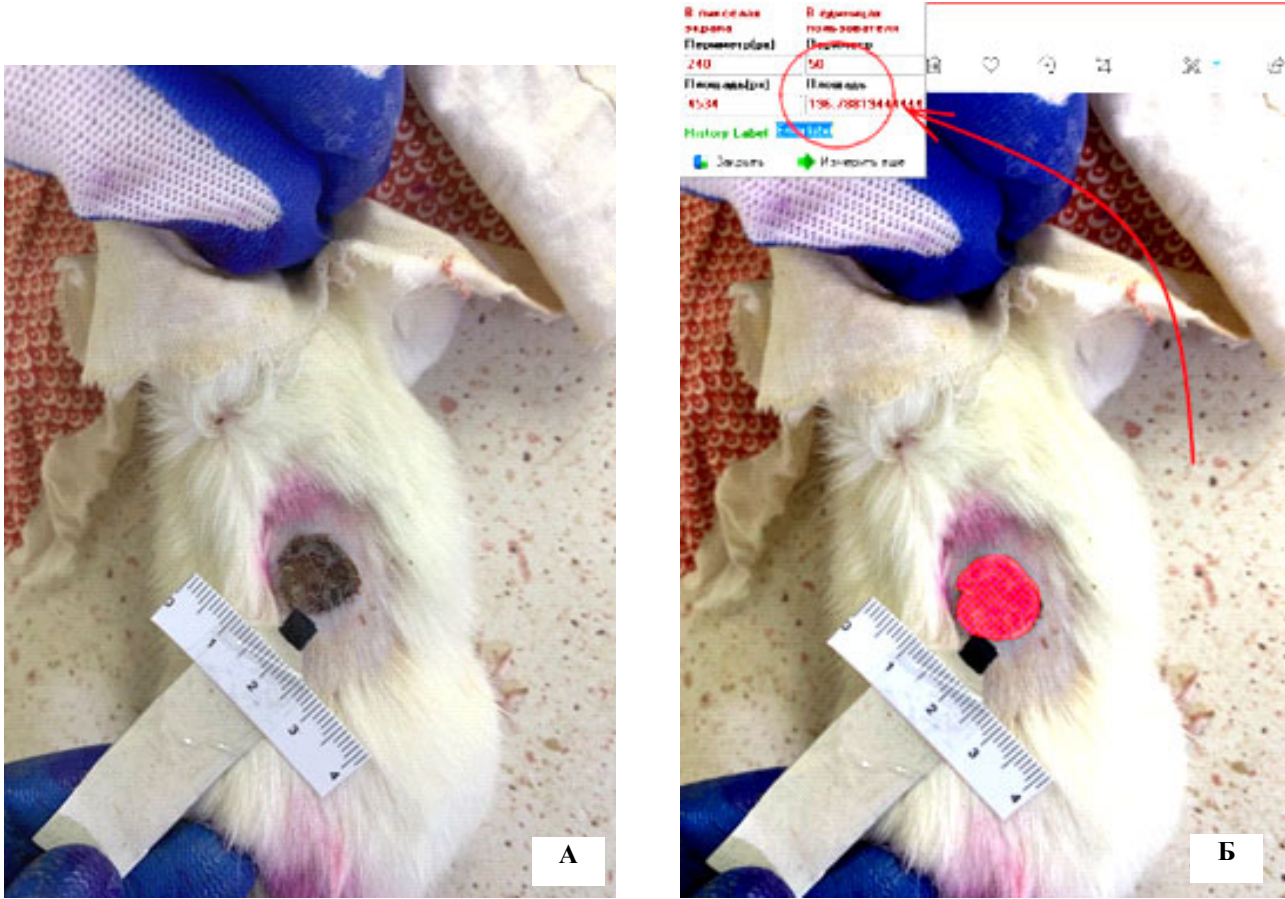


Рис. 4. Методика вимірювання площини рани за допомогою фотографування та використання програмного забезпечення:

А – вимірювання площі рани лінійкою; Б – вимірювання площі рани комп'ютерною програмою

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані дані динаміки зміни ваги щурів до нанесення рани представлені в таблиці 2.

Результати свідчать, що щури контрольної групи впродовж десяти діб не втрачали масу тіла, а навпаки – нарощували вагу. Так, у середньому маса щурів контрольної групи збільшилась на 10,2%. Що стосується груп

щурів, які знаходились на раціоні з 70% дефіцитом (групи з частковою харчовою депривацією), то ці тварини рівномірно втрачали вагу впродовж десятиденного періоду спостереження. Статистично достовірне зменшення ваги тіла щурів у всіх трьох дослідних групах зафіксовано на 21,0, 21,8 та 22,1% відповідно, порівняно з групою контролю.

Таблиця 2

Динаміки зміни ваги тіла щурів у г (M±m) на тлі штучної харчової депривації до нанесення ран (n=60)

Доба \ Група	1 група	2 група	3 група	4 група
1 доба	200,3±12,0	213,3±11,2	216,2 ±8,5	214,3±11,0
3 доба	204,0±7,7	193,8±16,2*	206,7±14,0	204,5±7,6
5 доба	208,2±10,2	185,5±16,8*	190,5±7,7	189,2±10,1
7 доба	212,2±8,5	176,5±17,2*	177,8±7,2	173,8±8,8
10 доба	220,8±12,8	168,3±18,0*	168,8±4,2	166,5±7,0
% від вихідного рівня	+ 10,2	- 21,0	-21,8	-22,1

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з контрольною групою (p<0,05).

Після нанесення ран продовжували моніторинг маси тіла щурів на 3, 5, 7, 10, 12, 15, 17 та 21 добу (табл. 3).

Результати моніторингу ваги тіла щурів після нанесення ран, у контролі та за умови введення компенсуючого лікувального харчування та глутаргіну показали, що в групі контрольних тварин усі щури впродовж всього експерименту рівномірно набирали вагу, незважаючи на рановий

процес, та в середньому груповий показник набору ваги становив +16,5% від вихідного рівня. На противагу цьому, щури з групи «харчова депривація» до 5-ї доби майже не втрачали вагу, зниження маси тіла тварин в середньому становило 0,5%, але вже з 7 доби почали стрімко втрачати масу, і до кінця 21 доби дефіцит маси тіла становив близько 30% ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Динаміки зміни ваги тіла в грамах ($M \pm m$) щурів досліджуваних груп після нанесення ран ($n=60$)

Доба	Контроль (звичайний раціон харчування)	Харчова депривація	ХД + ентеральне харчування	ХД + ентеральне харчування + глутаргін (50 мг/кг)
1 доба	220,8±12,8	168,3±18,0	168,8±17,6	166,5±7,0
3 доба	220,0±15,0	155,7±21,3	168,3±17,2	167,5±7,5
5 доба	230,0±10,0	152,2±20,5*	171,7±16,7	168,3±8,3
7 доба	240,8±11,1	149,5±19,8*	174,2±16,1	170,8±9,4
10 доба	249,2±7,5	142,7±19,0*	174,2±14,4	184,2±12,5
12 доба	251,7±11,7	139,7±19,7*	175,0±18,3	188,3±10,6
15 доба	253,3±8,3	130,5±13,8*	175,8±18,9	193,3±10,6
17 доба	255,8±9,4	127,7±14,1*	180,8±15,6	196,7±10,6
21 доба	256,7±10,6	123,5±13,7*	187,5±17,5	198,3±12,8
% від вихідного рівня	+ 16,5	- 26,3	+ 11,4	+ 19,3

Примітка: * – статистично достовірна різниця порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Проте при додаванні до дефіцитного раціону (в умовах депривації) суміші для ентерального харчування «Рертатен» (група 3) втрата ваги була не стрімкою та майже повністю компенсувала нестачу маси тіла. Втрата маси за весь період дослідження була в межах 10% ($p < 0,05$). У групі тварин, які отримували ентеральне харчування разом з глутаргіном (група 4), динаміка ваги тіла щурів була максимально наближена до контрольної групи ($p < 0,05$). Тварини не тільки не втрачали вагу, а навпаки – поступово набирали. Особливо виражено середній показник маси тіла щурів зріс на 17 добу експерименту, коли рани у всіх щурів загоїлись. На 21 добу експерименту середня маса тварин 4 групи перевищувала масу контрольної групи щурів на 5%.

Наступним етапом було оцінювання здатності до регенерації в тварин з харчовою депривацією та на фоні лікування. Результати оцінки площі рани представлені в таблиці 4.

При оцінці активності регенерації ран було відмічено, що щури, які перебували в умовах гіпокалорійної дієти, були мляві, малорухливі, а рани загоювались більш повільно, довгий час кровоточили.

Розміри ран при харчовій депривації з 1 доби дослідження були значно більші при порівнянні з групою контролю та з тваринами, які отримували компенсаторне збалансоване харчування ($p < 0,05$). На 3 добу в щурів першої (контрольної), а також третьої (ХД+ентеральне харчування) та четвертої груп (ХД+ентеральне харчування+глутаргін (50 мг/кг)) рани підсохли й почали зменшуватись, натомість у щурів з дефіцитом калорій різниця в середніх показниках площі ран на 1 та 3 добу статистично не змінились.

Максимальна різниця в показниках середньої площі ран була на 7-10 доби: у той час, коли рани в групах контролю та тварин з компенсаторним лікуванням прогресивно зменшувались, рани в щурів з депривацією зменшувались значно повільніше.

Динаміка зміни площі (мм²) експериментальних ран у щурів (M±m), (n=60)

Доба	Група	Контроль	Харчова депривація	ХД + ентеральне харчування	ХД + ентеральне харчування + глутаргін (50 мг/кг)
24 години		258,63±15,1	301,1±23,5	298,3±26,8	292,34±33,8
3 доба		221,20±13,6	281,58±27,6	269,9±35,9	244,1±35,4
5 доба		173,87±27,5	265,4±18,5	226,3±30,1	192,1±21,3
7 доба		129,95±11,4	248,9±20,1	179,6±23,5	149,4±13,8
10 доба		89,74±4,0	231,57±24,6	146,8±22,5	108,9±13,3
12 доба		42,81±	201,6±36,8	102,1±25,8	66,2±13,7
15 доба		0,8±0,6	155,3±22,2	50,3±16,0	24,4±14,6
17 доба		0,0±0,0	138,7±17,8	18,2±8,5	0,2±0,7
19 доба		0,0±0,0	112,4±3,8	2,2±1,1	0,0±0,0
21 доба		0,0±0,0	92,2±11,9	0,0±0,0	0,0±0,0
24 доба		0,0±0,0	45,87±11,2	0,0±0,0	0,0±0,0
28 доба		0,0±0,0	6,6±4,3	0,0±0,0	0,0±0,0

Примітка: * – статистично достовірна різниця порівняно з контрольною групою (p<0,05).

Відомо кілька класифікацій аліментарної дистрофії. Проте для оцінки втрати ваги в онкологічних пацієнтів спеціальні градації ступеня дистрофій розроблені не достатньо. Як правило, у науковій медичній літературі обговорюються питання тяжкості ракової кахексії, яка наявна на пізніх стадіях ракової хвороби. У той же час порушення харчування пацієнтів з пухлинами початкового відділу травного тракту (порожнини рота та ротоглотки) розвивається достатньо швидко і з причин, які часто не пов'язані з метаболізмом пухлини. Наявність виразкового, інфільтративного чи екзофітного розміщення пухлини вже є серйозною перешкодою для вживання їжі, що призводить до швидкої втрати ваги.

Питання зв'язку аліментарної дистрофії з процесами регенерації ран у людини широко обговорювались у період і після Другої світової війни. Було відмічено значний вплив аліментарного фактора на загоювання ран [2,8].

В онкології такі питання глибоко вивчали О.О. Богомолець та Р.С. Кавецький, В.Ф. Чехун, які виявили цілу низку біохімічних порушень в обмінних процесах в онкологічних хворих [2].

На основі попередніх досліджень нами була розроблена експериментальна модель аліментарної дистрофії, яка в подальшому слугувала для

вивчення регенераторних властивостей на фоні нутритивної недостатності. Для дослідження обрана ексцизійна модель рани, яка розташована на поперековій ділянці.

З метою корекції аліментарної дистрофії і процесів регенерації ран нами була розроблена схема лікувального харчування. За основу аліментарної терапії був взятий препарат «Pertamen» у зв'язку з тим, що він включає основні компоненти, необхідні для нормалізації обмінних процесів. Крім того, для потенціювання дії «Pertamen» нами був обраний і застосований фармакологічний препарат «Глутаргін», який чинить ангіопротекторну й антиоксидантну дію.

Процеси контракції ран до 14-15 доби у всіх групах, що спостерігали, були достатньо активними незалежно від факторів недостатності харчування зерновими сумішами чи додаткового лікувального харчування «Pertamen» чи в поєднанні його з глутаргіном. Так, площа ран кожні три доби зменшувалась у середньому на 30-40 мм².

Цей ефект можна пояснити високою природною здатністю щурів до адаптації, протидією до будь-яких негативних факторів. Лише на 15-17 добу різниця в швидкості контракції ран стає помітною і статистично значущою. Так, на 15 добу найбільшого розміру були рани в другій групі на фоні часткової харчової депривації

($p < 0,05$), у той же час у першій (контроль) та в четвертій групах середні показники площі були практично рівні ($p > 0,05$). Найменша ($p < 0,05$) площа ран спостерігалась у першій групі (контроль) на 15 добу. На 17 добу спостерігається загоювання ран у четвертій групі (ХД+ентеральне харчування+глутаргін), незважаючи на розширення ран на першу добу. На 21 добу рани повністю загоїлись у третій групі (ХД+ентеральне харчування). Розміри ран були найбільшими ($45,87 \pm 11,2 \text{ мм}^2$) у другій групі (харчова депривація) на 24 добу і не повністю загоїлись на 28 добу ($6,6 \pm 4,3 \text{ мм}^2$).

ВИСНОВКИ

1. Таким чином, виявляється своєрідна картина швидкості загоювання експериментальних ран у щурів у першу та 15-17 добу.

2. На фоні аліментарної дистрофії (20% втрати ваги) у першу добу відмічається значне розходження країв рани унаслідок втрати її еластичності. Показник площі рани в цій групі залишається великим протягом всього періоду спостереження. Рани наявні на 28 добу ($6,6 \pm 4,3 \text{ мм}^2$).

3. Виражений лікувальний ефект, що корегує аліментарну дистрофію, отриманий при застосуванні ентерального харчування «Рептамен» і глутаргін у дозі 50 мг/кг на фоні часткової харчової депривації, де рани загоїлись на 17 добу ($0,2 \pm 0,7 \text{ мм}^2$).

4. Застосування ентерального харчування «Рептамен» також було ефективним, про що свідчить невеликий розмір практично епітелізованих ран на 19 добу ($2,2 \pm 1,1 \text{ мм}^2$).

Внески авторів:

Кушта А.О. – концептуалізація, методологія, програмне забезпечення, перевірка, формальний аналіз, дослідження, ресурси, курація даних, написання – початковий проєкт, написання – рецензування та редагування, візуалізація, ведення, адміністрування проєкту, знаходження фінансової підтримки;

Шувалов С.М. – концептуалізація, методологія, перевірка, формальний аналіз, написання – рецензування та редагування.

Фінансування. Дослідження є частиною науково-дослідної роботи кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Розробка методів хірургічного лікування хворих з патологією щелепно-лицевої ділянки з урахуванням корекції супутніх захворювань» (№ держреєстрації 0118U005403).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

- Gozhenko AI, Gryshko YuM, Gramatyuk SM. [The role of protein and lipid metabolism in energy supply of the body]. *Clinical and experimental pathology*. 2019;18(3):107-16. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVIII.3.69.2019.18>
- Klochkova IS, Astafieva LI, Kadashev BA, Sidneva YuG, Kalinin PL. [Pathogenetic aspects of cachexia syndrome]. *Obesity and metabolism*. 2020;17(1):33-40. Russian. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10173>
- Koropetska NYu. [Changes in protein spectrum of rat organs under the influence of retabolil, LES-2222 * and testosterone propionate in food deprivation]. *Bukovyna Medical Bulletin*. 2015;19(3):73-7. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XIX.3.75.2015.145>
- Lopatik DV, Kuvaeva ZI, Bondareva OM. [Synthesis and cardioprotective efficacy of arginine succinate]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Chemical series*. 2020;56(2):181-6. Belarus. doi: <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-2-181-186>
- Mikhalyuk YeL, Brazhko OA. [Pharmacological correction of fatigue and recovery of sport performance: study guide]. *Zaporizhzhia: ZSMU*; 2017. 140 p. Ukrainian.
- Rybolovlev YuR, Rybolovlev RS. [Dosing of substances for mammals according to the constants of biological activity]. *Moskva*; 1979. p. 1513-6. Russian.
- Fetisov VS. [STATISTICA statistical data analysis package]. *Nizhyn: NDU im. M. Gogolya*; 2018. 114 p. Ukrainian.
- Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017;36(1):11-48. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>
- Grada A, Mervis J, Falanga V. Research Techniques Made Simple: Animal Models of Wound. *J Invest Dermatol*. 2018;138(10):2095-105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.08.005>
- Horsley V, Watt F. Repeal and Replace: Adipocyte Regeneration in Wound Repair. *Cell Stem Cell*. 2017;20(4):424-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.03.015>
- Mercuri E, Bönnemann CG, Muntoni F. Muscular dystrophies. *The Lancet*. 2019;394(10213):2025-38. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32910-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32910-1)
- Kushta A, Shuvalov S, Shamray V, Misurko O. Development and justification of alimentary experimental model in rats. *Georgian med news*. 2021;316-317(7-8):169-73.
- Ginestal R, Pérez-Köhler B, Pérez-López P, Rodríguez M, Pascual G, Cebrián D, et al. Comparing the influence of two immunosuppressants (fingolimod, azathioprine) on wound healing in a rat model of primary and secondary intention wound closure. *Wound Repair Regen*. 2019;27(1):59-68. doi: <https://doi.org/10.1111/wrr.12685>

Стаття надійшла до редакції
25.11.2021